

JP2002515324

**Title:
JP2002515324**

Abstract:

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-515324

(P2002-515324A)

(43) 公表日 平成14年5月28日 (2002.5.28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
B 0 1 J 2/04		B 0 1 J 2/04	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14		A 6 1 K 9/14	4 G 0 0 4
B 0 1 J 3/00		B 0 1 J 3/00	A 4 G 0 7 5
19/00		19/00	N

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 60 頁)

(21) 出願番号 特願2000-549367 (P2000-549367)
(86) (22) 出願日 平成11年4月29日 (1999.4.29)
(85) 翻訳文提出日 平成12年11月15日 (2000.11.15)
(86) 国際出願番号 P C T / G B 9 9 / 0 1 3 3 7
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 5 9 7 1 0
(87) 国際公開日 平成11年11月25日 (1999.11.25)
(31) 優先権主張番号 9 8 1 0 5 5 9 . 6
(32) 優先日 平成10年5月15日 (1998.5.15)
(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

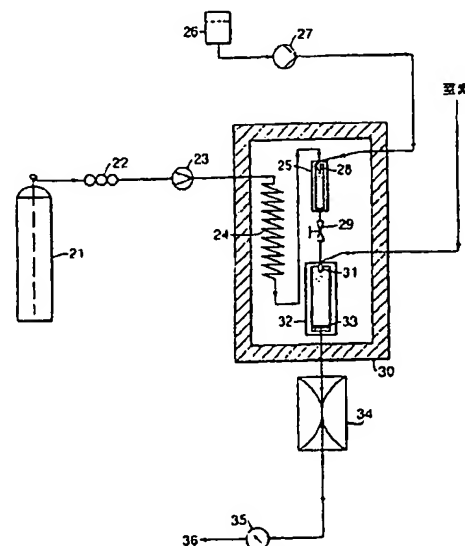
(71) 出願人 ブラッドフォード パーティクル デザイン
パブリック リミティド カンパニー
イギリス国, ブラッドフォード ビーディ
ー7 1 エイチアール, キャンパス ロ
ード, リスターヒルズ サイエンス パ
ーク, ユニット 49
(72) 発明者 ハンナ, マゼン ハーミズ
イギリス国, ブラッドフォード ビーディ
ー9 6 ビーキュー, ヒートン, ウッドラ
ンド グローブ 6
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粒子製造方法及び装置

(57) 【要約】

(a) ビヒクル (21) 中において目的物質の溶液又はサスペンションを調製すること、ここでこのビヒクル (21) は、近臨界流体 (21) 又は一次超臨界流体であり、又は近臨界流体 (21) 又は第1超臨界流体を含み; (b) 前記溶液又はサスペンションを、粒子形成容器 (32) に導入すること; (c) 前記粒子形成容器において、第2超臨界流体が前記溶液又はサスペンションから前記目的物質の粒子を沈殿させる条件で、前記溶液又はサスペンションを前記第2超臨界流体と接触させること; を含む、目的物質の粒子を製造する方法であって、前記第2超臨界流体が前記ビヒクルと混和可能又は実質的に混和可能であり、且つ前記目的物質が前記第2超臨界流体に不溶性又は実質的に不溶性である、目的物質の粒子を製造する方法を、本発明は提供する。また本発明は、本発明の態様を実施する装置も提供する。この装置は、粒子形成容器、並びに前記粒子形成容器の温度及び圧力を制御して所望のレベルにする制御手段; 流体混合容器、並びに前記流体混合容器の温度及び圧力を制御して所望のレベルにする制御手段; ビヒクル及び目的



【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) ビヒクル中において目的物質の溶液又はサスペンションを調製すること、ここでこのビヒクルは、近臨界流体又は第1超臨界流体であり、又は近臨界流体又は第1超臨界流体を含み、

(b) 前記溶液又はサスペンションを、粒子形成容器に導入すること、及び

(c) 前記粒子形成容器において、第2超臨界流体が前記溶液又はサスペンションから前記目的物質の粒子を沈殿させる条件で、前記溶液又はサスペンションを前記第2超臨界流体と接触させること、

を含む、目的物質の粒子を製造する方法であって、前記第2超臨界流体が前記ビヒクルと混和可能又は実質的に混和可能であり、且つ前記目的物質が前記第2超臨界流体に不溶性又は実質的に不溶性である、目的物質の粒子を製造する方法。

【請求項2】 前記溶液又はサスペンションと前記第2超臨界流体とを共に、1つの流体入口手段を経由させて前記粒子形成容器に導入し、ここで前記流体入口手段は、前記第2超臨界流体が前記溶液又はサスペンションからの沈殿をもたらすのと同時に、前記第2超臨界流体が前記溶液又はサスペンションを分散させるようにする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記溶液又はサスペンションと前記第2超臨界流体とを共に、1つの流体入口手段を経由させて前記粒子形成容器に導入し、ここで前記流体入口手段は、これら両方の流体を同じ又は実質的に同じ箇所で前記容器に入れ、この箇所が、これらの流体が出合う箇所、及び前記第2超臨界流体が前記溶液又はサスペンションを分散させ、沈殿をもたらす箇所と、同じ又は実質的に同じである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記流体入口手段が、前記第2超臨界流体による前記溶液又はサスペンションの分散の直前に、この溶液又はサスペンションの「予備フィルム化」又は「シース化」をもたらすタイプの流体入口手段である、請求項2又は3に記載の方法。

【請求項5】 前記第2超臨界流体と前記溶液又はサスペンションとを共に、同軸又は実質的に同軸の流れで前記粒子形成容器に導入し、ここで流体入口手段としては、前記粒子形成容器の内側に導通している出口手段及び出口端におい

て互いに近接又は実質的に近接して終わっている2又はそれ以上の同軸流路を有するノズルを使用し、前記流路のうちの少なくとも1つが前記第2超臨界流体の流れを導入し、前記流路のうちの少なくとも1つが前記溶液又はサスペンションの流れを導入する、請求項2～4のうちのいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】 前記目的物質が、非常に極性が低いか非極性であり、前記ビヒクルも極性が低く、且つ前記第2超臨界流体が比較的極性が高い、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】 前記ビヒクルが超臨界流体である、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】 前記ビヒクルが超臨界二酸化炭素である、請求項7項に記載の方法。

【請求項9】 前記ビヒクルが1又は複数の改質剤を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】 前記第2超臨界流体が超臨界窒素である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】 前記第2超臨界流体が超臨界希ガスである、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】 前記第2超臨界流体が1又は複数の改質剤を含む、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】 前記第2超臨界流体の温度が、その臨界温度の1.01～4倍の温度（ケルビン度）である、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】 前記第2超臨界流体が前記溶液又はサスペンションに接触する直前に測定した前記粒子形成容器に入る第2超臨界流体の流量が、前記溶液又はサスペンションの流量よりも多い、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】 前記第2超臨界流体の流量が、前記溶液又はサスペンションの流量の10～20倍である、請求項14に記載の方法。

【請求項16】 前記第2超臨界流体と前記溶液又はサスペンションの流量

を、これらの流体が互いに接触するときに、前記ビヒクルが前記流体混合物の1～20mol%を構成するようにする、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】 前記流体の1又は複数の流量を制御して、粒状生成物の特性に影響を与えることを更に含む、請求項1～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】 前記第2超臨界流体と前記溶液／サスペンションとの接触箇所の上流の前記溶液又はサスペンション供給導管の1方向弁によって、及び／又は前記溶液又はサスペンションの粒子形成容器への供給圧力を、前記第2超臨界流体のそれよりも高く維持することによって、前記第2超臨界流体が前記溶液又はサスペンションの供給導管に逆流することを減少させる又はなくす、請求項1～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】 前記流体を、パルスがない又は実質的にパルスがない流れで、前記粒子形成容器に導入する、請求項1～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】 前記目的物質が前記ビヒクルに高度に可溶性であり、この物質を直接に前記ビヒクルに溶解させ、得られた溶液を粒子形成容器に導入して、前記第2超臨界流体に接触させることを含む、請求項1～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】 前記ビヒクルよりも前記目的物質を溶解する主溶媒中で、前記目的物質の溶液を提供し、この溶液を、前記ビヒクル又は亜臨界の前記ビヒクルに溶解させ又はこれと混合し、そして得られた溶液（超臨界流体又は近臨界流体）を、前記粒子形成容器において第2超臨界流体と接触させる、ことを含む請求項1～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】 前記目的物質の前記主溶媒溶液を、流体入口手段を使用して前記ビヒクルと共に流体混合容器に分散させることによって、前記ビヒクルに溶解させ又は前記ビヒクルと混合し、ここで前記流体入口手段は、前記溶液及びビヒクルの両方を、同じ又は実質的に同じ箇所で前記容器に導入し、この箇所は、これらの溶液及びビヒクルが出合う箇所と同じ又は実質的に同じであり、また

前記流体入口手段は、これらの流体が流体混合容器に入る箇所又は実質的にこの箇所、前記ビヒクルが前記溶液を分散させるようにする、請求項 2 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】 前記目的物質を薬剤として又は製薬で使用する、請求項 1 ～ 2 2 のいずれかで記載の方法。

【請求項 2 4】 添付の図を参照して実質的に説明されている目的物質の粒子を製造する方法。

【請求項 2 5】 粒子形成容器、

前記粒子形成容器の温度及び圧力を制御して所望のレベルにする制御手段、
流体混合容器、

前記流体混合容器の温度及び圧力を制御して所望のレベルにする制御手段、
ビヒクル及び目的物質の主溶媒溶液を、前記流体混合容器に導入して、この流体混合容器において、前記目的物質及び前記主溶媒の前記ビヒクル溶液を作る第 1 流体入口手段、並びに

そのようにして作られた溶液を、好ましくは第 2 超臨界流体と共に、前記粒子形成容器に導入する第 2 流体入口手段、

を具備している、請求項 2 1 又は 2 2 の記載の方法を実施するのに使用する装置。

【請求項 2 6】 前記第 1 流体入口手段が、前記目的物質の前記主溶媒溶液とビヒクルの両方を、同じ又は実質的に同じ箇所で前記流体混合容器に導入し、この箇所が、これらの流体が出合う箇所とも同じ又は実質的に同じであり、ここで、前記第 1 流体入口手段は前記流体が前記流体混合容器に入る箇所と同じ又は実質的に同じ箇所で、前記ビヒクルが前記溶媒を分散させるようにする、請求項 2 5 に記載の装置。

【請求項 2 7】 前記第 2 流体入口手段が、前記目的物質及び主溶媒の前記ビヒクル溶液と前記第 2 超臨界流体との両方を、同じ又は実質的に同じ箇所で前記粒子形成容器に導入し、この箇所が、これらの流体が出合う箇所とも同じ又は実質的に同じであり、また前記第 2 流体入口手段は、前記流体が前記容器に入る箇所又は実質的にその箇所で、前記第 2 超臨界流体が前記溶液を分散させるよう

にする、請求項 2 5 又は 2 6 に記載の装置。

【請求項 2 8】 添付の図を参照して実質的に説明されている、請求項 2 1
又は 2 2 に記載の方法を実施するのに使用する装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の分野】

本発明は、超臨界流体を使用して粒子生成物を制御して形成することに関する。本発明は、粒子の形の材料を形成する方法及び装置、並びにこの方法の粒子生成物を提供する。

【0002】

【発明の背景】

適当なビヒクルに懸濁させ又は溶解させ、そして超臨界反溶媒 (anti-solvent) を使用してビヒクルを抽出し粒子を沈殿させることによって、関心のある物質 (目的物質) の粒子を形成することが知られている。

【0003】

これを行う1つの特定の技術は、「SEDS」(超臨界流体による溶液促進分散)として知られている。これは、PCT国際公開第95/01221号及び同第96/00610号(変形タイプ)明細書で説明されている。SEDSの本質は、適当なビヒクル中の目的物質のサスペンション又は溶液を、比較的多い流量の超臨界流体反溶媒と共に粒子形成容器に導入することである。このような様式では、以下の2つのことが、流体を容器に導入するのと実質的に同時に及び実質的に即座に起こる:これは、超臨界流体の機械的な作用(すなわち、超臨界流体から溶液又はサスペンションへの運動的エネルギーの移動)によって、溶液又はサスペンションが個別の流体要素(例えば滴)に「分散」すること、並びにこれと同時に、超臨界流体によって溶液又はサスペンションからビヒクルが抽出されて粒子が形成されることである。

【0004】

SEDSは、粒子が形成されるまさにその場所(すなわち、ビヒクルが超臨界流体に抽出される場所)において、圧力、温度及び流体流量のような条件、並びに溶液/サスペンションの物理的な分散に、かなりの程度の制御を行うこと可能にする。従ってこれは、形成される粒子の大きさ、形状及び他の物理化学的な性質に、良好な制御を行うことを可能にする。

【 0 0 0 5 】

しかしながら、SEDSのようなプロセスは、全てのタイプの目的物質に適当であるわけではない。例えば目的物質が選択された超臨界流体にある程度可溶性である場合、超臨界流体がビヒクルを抽出するときに、超臨界流体は目的物質の一部又は全てを溶解してしまう。粒子形成容器の外側において溶質が超臨界流体から沈殿するという技術的な問題はいうまでもなく、これは生成物の収率を下げることもある。

【 0 0 0 6 】

超臨界流体を反溶媒として使用して、溶液又はサスペンションから目的物質を沈殿させる全ての粒子形成方法に同じことが言える。単に物質及び流体（改質剤を含有していても良い）の化学的な性質、又は使用する特定の操作条件（例えば温度及び圧力）のいずれかのために、物質が超臨界流体にともかく可溶性である場合に問題が起こる。従ってそのような技術の用途は、目的物質が選択された超臨界流体に完全に不溶性であるかあまり可溶性でない用途に制限される。

【 0 0 0 7 】

粒子形成技術で一般的に使用されている超臨界流体は、超臨界二酸化炭素である。このことは二酸化炭素が、コストが比較的安く、毒性がなく、且つ臨界温度及び圧力の値が便利であることによる。この特定の超臨界流体では、この超臨界流体に非常に可溶性又は少なくとも有意に可溶性である非極性又は極性が小さい物質が一般に問題を起こす。従って例えば、低分子量親油性材料は、超臨界流体二酸化炭素を使用して粒子にすることが難しい。

【 0 0 0 8 】

これまでに、操作条件を変更して超臨界流体への目的物質の溶解度を低下させることによって（しかしながら、これを達成するのに十分に条件を変更することは常に可能というわけではない）、又は完全に異なる粒子形成技術を使用することによって、このような問題は解決されてきた。例えば、RESS（超臨界流体溶液の迅速な膨張）として知られるプロセスを使用して、目的物質を超臨界流体に溶解させ、そして得られた溶液を素早く膨張させることによって、目的物質を沈殿させることができる。しかしながら、RESSは一般に、SEDSのような

技術と比較して、正確性及び信頼性が低く、形成された粒子の特性への制御があまり行われなない。

【0009】

あるいは、反溶媒として異なる超臨界流体の使用を試みることができるが、目的物質の反溶媒であるだけでなく溶媒ビヒクルを溶解することができる超臨界流体を求めることは非常に困難なことが多い。ここで、これら両方の要求は、利用可能な流体に必要な条件である。例えば、超臨界流体窒素は、超臨界流体二酸化炭素で処理することができない低分子量親油性材料の反溶媒として作用するが、最も一般的な有機溶媒は超臨界流体窒素には不溶性であり、ビヒクルの選択が非常に制限される。

【0010】

従って、SEDS及び他の同様な超臨界流体粒子形成方法を改変して、目的物質が選択された超臨界流体に可溶性である条件で使用できるようにすることは非常に有利である。親油性又は他の低極性材料の製造において超臨界流体二酸化炭素を使用できるようにすることは特に望ましい。従って本発明の目的は、より多くの目的物質のための超臨界流体反溶媒の使用を促進すること、つまり既にある非常に有用な技術の技術的問題を解決して、その用途を広げることである。

【0011】

[発明の説明]

本発明の第1の面では、目的物質の粒子を形成する方法を提供する。ここでこの方法は、

(a) 目的物質の溶液又はサスペンションをビヒクル中で形成すること、ここで、前記ビヒクルは、近臨界流体又は第1超臨界流体のいずれかであるか又はそれらのいずれかを含有しており、

(b) 粒子形成容器に前記溶液又はサスペンションを導入すること、

(c) 第2超臨界流体が前記溶液又はサスペンションから前記目的物質の粒子を沈殿させることができる条件において、前記粒子形成容器で前記溶液又はサスペンションを第2超臨界流体と接触させること、

を含み、前記第2超臨界流体は、前記ビヒクルと混和可能又は実質的に混和可能

であり、且つ前記第2超臨界流体は、目的物質が不溶性又は実質的に不溶性の流体である。

【0012】

ビヒクルは、少なくとも部分的に、好ましくは実質的に第2超臨界流体に可溶性であるべきである。これらの流体は迅速な拡散プロセスによって互いに溶解し、目的物質をその溶液又はサスペンションから「出す (crash out)」ことができる。第2超臨界流体は、粒子が形成されるときに、任意の有意な程度まで物質を溶解できるべきではない。言い換えると、選択した操作条件において任意の超臨界流体改質剤の存在を考慮に入れて、全ての実際の目的のために目的物質が第2超臨界流体に不溶性（好ましくは溶解性は $10^{-3}\text{mol}\%$ 未満、より好ましくは $10^{-5}\text{mol}\%$ 未満）であるように第2超臨界流体は選択すべきである。

【0013】

「混和可能」という用語は、使用される操作条件において2つの流体が全ての割合で混和可能であることを一般に意味しており、「実質的に混和可能」という用語は、これらの操作条件において2つの流体を十分に良好に混合することができ、同じ又は同様な効果、すなわち互いの流体の溶解及び目的物質の沈殿を達成できる状況を含んでいる。

【0014】

本発明の方法を使用すると、物質のためのビヒクルとして超臨界流体を使用し、そしてもう1種類の超臨界流体（第2超臨界流体）を反溶媒として使用して、粒子の沈殿をもたらすことによって、選択された超臨界流体に可溶性の物質の粒子でさえも形成することができる。目的物質はビヒクルに溶解させる又は懸濁させることができるが、ビヒクルと第2超臨界流体とを混合すると、第2超臨界流体中への生成物の損失なしに沈殿する。

【0015】

同様な粒子形成技術（例えばSEDSプロセス）に関する先の文献では、ビヒクルとして従来の溶媒以外を使用することを提案しておらず、特にそれ自身が超臨界状態又は近臨界状態の溶媒を使用することを提案していない。しかしながら

そのようなビヒクルは、従来の有機溶媒と比較して、選択された第2超臨界流体への溶解性が高いことも多い。従って、新しいタイプの目的物質での、SEDSのようなプロセスの使用を可能にする。

【0016】

物質及び流体の化学的な性質、又は使用する操作条件（例えば、圧力及び温度は、超臨界流体への物質の溶解性に有意に影響を与えることがある）のために、目的物質が選択された超臨界流体（純粋な又は改質されたもの）に過剰に可溶性であり、粒子の形成を開始できない任意の条件で、本発明の方法を使用することができる。

【0017】

反溶媒（第2超臨界流体）及びビヒクルを混合し互いに溶解させて、目的物質からビヒクルと除去する点で、本発明の方法は、粒子を形成するSEDSプロセスと類似する点を多く持つ。従って、PCT国際公開第95/01221号及び同第96/00610号明細書に記載されるようなSEDSの技術的な特徴のほとんどを、本発明にも適用することができる。

【0018】

以下の説明では、「超臨界流体」とは、圧力及び温度が同時に、その臨界圧力（ P_c ）及び臨界温度（ T_c ）である又はこれらの圧力及び温度を超えている流体を意味している。実施においては、流体の圧力はその臨界圧力の1.01～7.0倍、温度はその臨界温度（ケルビン）の1.01～4.0倍であることが多い。しかしながら、いくらかの流体（例えばヘリウム及びネオン）の臨界圧力及び臨界温度は特に低く、それらの臨界値をかなり越える操作条件、例えば関連する臨界値の200倍までの操作条件を使用することが必要なことがある。

【0019】

一般に、比較的高い温度（例えば、関連する臨界温度の約2～4倍）が、特に第2超臨界流体で、好ましい。これは、それらが流体の粘度を低下させ、それによって他の流体の分散性又は他の流体による分散性を改良することによる。実施においては、流体温度への実際の制約は、存在する固体物質、特に目的物質の融点よりも流体温度が低いべきであるということである。

【0020】

「近臨界流体」とは、臨界温度未満の温度（しかしながら好ましくは臨界温度に近い温度）であるが臨界圧力又はそれを越える圧力の高圧な液体の流体、及びその臨界圧力未満（しかしながら好ましくはその臨界圧力に近い圧力）であるがその臨界温度又はそれを越える温度の密な蒸気の流体の両方を包含している。

【0021】

例えば、高圧液体は、圧力がその P_c の約1.01～7.0倍、及び温度がその T_c の約0.5～0.99倍でよい。また密な蒸気は、圧力がその P_c の約0.5～0.99倍、及び温度がその T_c の約1.01～4倍でよい。

【0022】

「ビヒクル」という用語は、1又は複数種の固体を、溶液又はサスペンションで保持することができる流体を意味している。ビヒクルは、1又は複数成分の流体からなっていてよい。本発明では、使用する操作条件でビヒクルと第2超臨界流体とを接触させたときに、第2超臨界流体がビヒクルの目的物質保持能力を減少させるように、ビヒクル及び第2超臨界流体を選択すべきである。

【0023】

「超臨界溶液」という用語は、物質及び／又は他の流体の溶液であって、それ自身が超臨界状態である溶液を意味している。「近臨界溶液」という用語は、物質及び／又は流体の近臨界流体溶液であって、それ自身が近臨界状態である溶液を意味している。

【0024】

「分散させる」又は「分散」という用語は一般に、1の流体から他の流体へと運動的エネルギーを移動させることに言及している。これは一般に、運動エネルギーを輸送された流体、典型的に目的物質及び／又はビヒクルの溶液又はサスペンションの、滴又は他の類似の流体要素の形成を示唆している。

【0025】

目的物質は、粒状にすることが必要な任意の物質でよい。これは例えば、製薬において又は薬剤として使用する物質であってもよい。しかしながら、材料は、セラミック、火薬、又は写真の産業で使用する材料；食品；染料；コーティング

等であってもよい。これは、無機又は有機物質、モノマー又はポリマー物質であってもよい。いずれの場合にも、本発明の方法の背景となる原理は同じであり、形成する粒子に適当な制御を行うためには、当業者が操作条件を調節し、適当な流体を選択するのみでよい。

【0026】

目的物質は1成分又は多成分のいずれであってもよい。この物質から作られる粒子生成物は多成分の形でよい。これは例えば、2つの材料の良く混合された混合物、又は1つのマトリックス中のもう1つの材料、又は1つの基体にコーティングされたもう1つの材料、又は他の同様な混合物を含むことができる。そのような生成物は、1成分のみの出発材料を含有する複数の溶液又はサスペンションから製造することができる（1種類以上の溶液／サスペンションを、第2超臨界流体と共に粒子形成容器に導入することができる、ここで前記1種類以上の溶液／サスペンションの全てが超臨界流体又は近臨界流体ビヒクルを含有する必要はない）。粒子生成物は、それぞれ適当なビヒクルによって保持される2又はそれよりも多い反応体物質間のその場での反応（すなわち、溶液／サスペンションが第2超臨界流体に接触するとき又はその直前の反応）によって形成される物質であってもよい。そのような多成分生成物を製造するために、最終的な生成物に組み込むことを意図した反応体又はキャリアー材料のような成分を保持するようにして第2超臨界流体自体を使用することができる。

【0027】

その場での反応及び／又は目的物質の1又は複数の溶液又はサスペンションの使用を含む変更は、SEDSに関連してPCT国際公開第95/01221号及び同第96/00610号明細書で説明されており、これらは本発明を実施する場合にも適用することができる。

【0028】

目的物質は典型的に、非極性又は極性が非常に低く、この場合には、ビヒクルも極性が低いべきであり、第2超臨界流体は極性が比較的高くてよい。しかしながら、これは反対であってもよい。すなわち、極性の目的物質と、極性ビヒクル及び比較的低極性の第2超臨界流体を使用することができる。

【0029】

ビヒクルは、超臨界流体であることが好ましいが、これは必要条件ではない。これは例えば、その P_c 及び T_c に関して適当な条件の、二酸化炭素、窒素、亜酸化窒素、ヘキサフルオロ硫黄、キセノン、エチレン、クロロトリフルオロメタン、エタン、又はトリフルオロメタンであってよい。特に好ましいビヒクルは二酸化炭素 ($P_c=74\text{ bar}$ 、 $T_c=31^\circ\text{C}$)、好ましくは超臨界二酸化炭素である。この選択は当然に、目的物質に依存しており、極性が低い又は非極性の物質、特に低分子量親油性物質の場合には、超臨界二酸化炭素が適当なビヒクルである。

【0030】

ビヒクルは、全体として目的物質及び第2超臨界流体に対して必要な溶解性を持てば、1種類以上の超臨界流体又は近臨界流体、及び/又は他の流体、例えば従来の溶媒を含むことができる。これは随意に、1又は複数の改質剤又は助溶媒 (co-solvent) を含むことができる。改質剤 (又は助溶媒) は、超臨界流体又は近臨界流体のような流体に加えたときに、超臨界流体又は近臨界流体の臨界点又はその付近において流体に固有の性質、特に他の材料の溶解性を変化させる化学種として説明することができる。適当な改質剤としては、水、及び従来の有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、又はアセトンを挙げることができる。改質剤を使用する場合、好ましくはこれはビヒクルの40mol%以下、より好ましくは20mol%以下、最も好ましくは1~10mol%を構成する。

【0031】

任意の特定の場合におけるビヒクルの選択は、目的物質の性質、第2超臨界流体、及び他の実施基準、例えば所望の最終生成物に関する基準に依存している。目的物質は、ビヒクルに可溶性であることが好ましく、好ましくは選択された操作条件 (圧力、温度、及び改質剤の存在) において、ビヒクル中での溶解度が10⁻⁴mol%又はそれ以上である。

【0032】

第2超臨界流体は例えば、超臨界状態の二酸化炭素、窒素、亜酸化窒素、ヘリ

ウム、ヘキサフルオロ硫黄、キセノン、エチレン、クロロトリフルオロメタン、エタン、トリフルオロメタン、又はこれらのうちの任意のものの混合物であってよい。便利な第2超臨界流体は超臨界窒素 ($P_c = 33.9 \text{ bar}$ 、 $T_c = -147^\circ\text{C}$) である。これは多くの固体、例えば多くの非極性物質又は極性が低い物質の反溶媒である。超臨界流体希ガス、例えばヘリウムも、多くの目的物質の効果的な反溶媒である。

【0033】

ビヒクルとしての超臨界又は近臨界二酸化炭素の使用、及び第2超臨界流体としての窒素の使用は特に効果的である。これは、超臨界窒素が、超臨界二酸化炭素と混和可能であり容易に溶解することができるためである。

【0034】

第2超臨界流体は、1又は複数の改質剤も含有することができる。この改質剤は、ビヒクルの場合と同じ一般的タイプで同じ割合でよい。上述のように、第2超臨界流体は、粒子形成容器に導入する更なる目的物質又は反応体を含有することができる。

【0035】

粒子の沈殿をもたらす適当な操作条件の選択は、当業者の行う範囲のことである。一般に、粒子形成容器の条件は、第2超臨界流体が容器全体において超臨界状態である条件であるべきである。溶液/サスペンションが第2超臨界流体に接触するときに形成される流体混合物は、その構成流体のうちの少なくとも1種（通常は、一般的に混合物の主要な構成成分である第2超臨界流体）に関して、粒子が形成されるときに超臨界状態であるべきである。このときに混合物は、ビヒクル及び第2超臨界流体の単一相混合物を構成すべきであり、さもなければ粒状生成物は2又はそれ以上の流体相に分散し、そのいくらかは再び溶解してしまうことがある。この理由のために、第2超臨界流体はビヒクルと混和可能又は実質的に混和可能であることが必要である。

【0036】

粒子形成容器の内側の圧力及び温度は、導入する溶液又はサスペンションの圧力及び温度と同じであっても異なってもよい。

【0037】

これらの条件下では、溶液／サスペンションと第2超臨界流体とを接触させたとき、粒子の沈殿は一般に瞬間的又は実質的に瞬間的に起こる。このことは、純粋で乾燥した粒状生成物を迅速に形成させる。この条件を達成するのに必要な正確な圧力及び温度は当然に、第2超臨界流体の性質及び目的物質、ビヒクル及び使用する任意の他の流体に依存している。

【0038】

溶液又はサスペンションと第2超臨界流体とを粒子形成容器に導入する方法は、SEDS又はその変形で使用される方法と類似の方法でよい。これは例えば、PCT国際公開第95/01221号又は同第96/00610号明細書に示されている。

【0039】

従って、第2超臨界流体が溶液又はサスペンションを混合し分散させるようにする（物理的に）流体入口手段に通して、第2超臨界流体が溶液又はサスペンションから粒子を沈殿させる（化学的に）のと同時に、溶液又はサスペンションと第2超臨界流体とを、粒子形成容器に共に導入することができる。これは、形成される粒子に非常に高度な制御を行うことを可能にする。

【0040】

これを達成するために、流体入口手段は、溶液／サスペンションと第2超臨界流体の両方を、同じ箇所又は実質的に同じ箇所で粒子形成容器に入れることができる。この箇所は、これらの流体が出合う箇所とも同じ又は実質的に同じである。好ましくは入口手段は、第2超臨界流体が、同じ箇所又は実質的に同じ箇所で、これらの流体の良好な混合を促進し、好ましくは溶液／サスペンションを個々の流体要素（最終的な粒子の先駆物質）に分割するように配置することができる。この分割は、第2超臨界流体から溶液／サスペンションへの運動エネルギーの移動によって行われる。好ましくは粒子沈殿は、これら2つの流体が粒子形成容器に入る箇所と同じ又は実質的に同じ箇所で行わせる。

【0041】

流体入口手段は、少なくとも1種の流体の「予備フィルム化pre-film

ing」又は「シース化 (sheathing)」を、流体入口手段を通して導入される他の1種の流体の衝撃流れによる分散の直前に、もたらすタイプの流体入口手段でよい。例えば、入口手段を利用して、第2超臨界流体による分散の直前に、溶液又はサスペンションの予備フィルム化をもたらすことができる。このことは、1つの流路を通して入る流体が、隣接する流路出口のいわゆるリップ (縁) に接触することによって、流路の出口に達するときに薄いフィルム又はシースになるような、入口手段の入口流路の大きさ及びそれらの出口の相対的な位置であるべきであるということを意味している。もう1つの入口流路の入って来る流れと接触するときに、このフィルム又はシースを伸ばして、最終的には個別の流体要素に分散させることができる。明らかに、フィルム又はシースの厚さ、従って分散で形成される流体要素の大きさは、流体間の相対的な流量にかなり依存しており、流路の大きさにも依存している。

【0042】

本発明の1つの態様では、第2超臨界流体と溶液又はサスペンションとを、並流、好ましくは同軸又は実質的に同軸の流れで、例えば多流路同軸ノズルを使用して、共に粒子形成容器に導入する。そのようなノズルは、粒子形成容器の内側に導通している出口端、及び2又はそれよりも多い同軸の、同心であることが便利な流路を有する。この同心の流路は、出口端において互いに近接して又は実質的に近接して終わっており、これらの流路の少なくとも1つは第2超臨界流体の流れを粒子形成容器に導入し、これらの流路の少なくとも1つは溶液又はサスペンションを導入する。

【0043】

そのような共軸ノズルの例は、PCT国際公開第95/01221号及び同第96/00610号明細書で説明されるようなものでよい。例えば、このノズルの出口端 (リップ) の開口の直径は好ましくは、0.005~5mm、より好ましくは0.05~2mm、最も好ましくは0.1~0.5mm、例えば約0.1、0.2、0.3又は0.35mmである。出口端のテーパの角度 (ノズルの長手方向軸に対して) は、ノズルを通して導入する流体の所望の速度に依存しており、例えば角度を変化させて、第2超臨界流体の流速を増加させ、それによっ

て溶液／サスペンションとの物理的な接触の量を増加させて、比較的効率的な流体の混合をもたらすことができる。典型的にテーバーの角度は、 $10^{\circ} \sim 60^{\circ}$ 、好ましくは $10^{\circ} \sim 50^{\circ}$ 、より好ましくは $20^{\circ} \sim 40^{\circ}$ 、最も好ましくは約 30° である。あるいは、出口に全くテーバーがなくてもよい。

【0044】

ノズルは任意の適当な材料、例えばステンレス鋼で作ることができる。これは任意の数（好ましくは2又は3）の同軸流路を有することができ、そのいくらかは、更なる試薬を粒子形成容器に導入するために使用することができる。これらの流路の1又は複数を使用して、2又はそれよりも多い流体を同時に導入することができ、このためにそのような流路への入口を改変することができる。

【0045】

同軸流路の内径は、任意の特定の場合に適当なように選択することができる。典型的に、3つの流路のノズルでは、外側流路と内側流路の内径の比は、2～10、好ましくは2～5、より好ましくは3～4でよい。外側流路と中間流路の内径の比は、1.01～5、好ましくは1.2～3でよい。2つの流路のノズルでは、外側流路と内側流路の内径の比は、1～10、好ましくは2～6、より好ましくは2～4でよい。

【0046】

2又はそれよりも多い流路の出口は、ノズルの長手方向軸に沿って相対的変更することができる。すなわち、1つの流路を、もう1つの流路のわずかに（好ましくは約0.05～1.0mm、より好ましくは約0.05～1mm）上流又は下流（使用における上流又は下流）で終わらせることができる。例えば、内側流路の出口を、それを取り囲む流路よりもわずかに上流で終わらせて、これら2つの流路を通して導入する流体間のある程度の内部混合を行うことができる。

【0047】

流体入口手段としてのそのような同軸ノズルの使用は、入口手段領域において、形成された粒子とビヒクルとの接触を最少化することができる。ここで、このような接触は最終的な生成物の大きさ、形状、及び収率に対する制御能力を低下させることがある。入口手段の設計によって提供される分散ビヒクル流体要素の

大きさへの制御に加えて、更なる制御は、粒子形成容器への第2超臨界流体及び溶液／サスペンションの流量を制御することによって達成することができる。

【0048】

しかしながら本発明の方法では、粒子形成容器への流体の共注入は必要条件ではない。溶液／サスペンション及び第2超臨界流体は、別の流体入口手段を通して及び／又は容器の異なる箇所、及び／又は互いに異なる角度で注入することができる。これらは、異なる時間に容器に注入することもできる。必要なことは、第2超臨界流体が溶液／サスペンションから粒子を沈殿させる条件で、第2超臨界流体及び溶液／サスペンションを接触させることである。しかしながら理想的には、粒子が形成される箇所又はその直前で、これらの流体の効果的な混合を可能にするようにして注入し、流体入口手段は、好ましくはこれを促進するように設計する。

【0049】

本発明の方法では、粒子形成容器に導入する流体の相対的な流量を使用して、形成される粒子の特性、特にサイズ及びサイズの分布に影響を与える。第2超臨界流体の作用を使用して溶液又はサスペンションを分散させる場合に、これは特に明確である。好ましくは、溶液又はサスペンションに接触するとき又はその直前に測定した第2超臨界流体の流量は、溶液又はサスペンションの流量よりも多い。このことは、第2超臨界流体が流体要素を沈殿させるときに、サイズの分布が小さく比較的小さい溶液又はサスペンションの流体要素（例えば滴）、つまり比較的小さい粒子をもたらすことができる。

【0050】

場合によっては、第2超臨界流体の流量は溶液又はサスペンションの流量の100倍超でよく、好ましくは5～30倍超、より好ましくは10～20倍超までである。（再び、これらの数字は流体が互いに接触するとき又はその直前に測定される流体流量に言及している。）形成された粒子をビヒクルが再び溶解させる及び／又は塊状化させる危険性を最少化するために、これらの流体が接触するときに、第2超臨界流体がビヒクルよりも過剰になることが確実にように選択することが一般的である。ここで、ビヒクルの流量に対する第2超臨界流体の流量は

当然に、目的物質が溶液又はサスペンションから沈殿するのに十分な量であるべきである。典型的にビヒクルは、もたらされる流体混合物の1～80mol%、好ましくは1～20mol%、より好ましくは1～5mol%を構成することができる。

【0051】

従って本発明の方法は、1又は複数の流体の流量を制御して、粒状生成物の特性に影響を与えることを含む。溶液／サスペンションの流量及び第2超臨界流体の流量は、これらの特性に影響を与えることができる。

【0052】

第2超臨界流体及び溶液／サスペンションの流量、並びに溶液／サスペンション中における目的物質の濃度は理想的には、流体入口手段又は他の上流装置部分での沈殿、及びそれによる閉塞の危険性を最少化するように選択する。同じ理由のために、溶液／サスペンションの供給導管への第2超臨界流体の逆流も、理想的には減少させ又はなくす。これは例えば、第2超臨界流体と溶液／サスペンションとの接触箇所の上流、好ましくはその直前で、溶液／サスペンション供給導管に、一方向弁を導入することによって行うことができる。この代わりに又はこれに加えて、粒子形成容器への溶液又はサスペンションの供給圧力を、第2超臨界流体の供給圧力よりも高く維持することができる。粒子形成容器への導入の前の溶液又はサスペンションの温度を、第2超臨界流体の温度よりも高く維持することも好ましい。

【0053】

理想的には流体は、なめらかな、連続した、好ましくはパルスのない又は実質的にパルスのない流れで粒子形成容器に導入する。これも、流体の逆流を防止するのに役立つ。従来の装置を使用して、そのような流体流れを確実にすることができる。

【0054】

使用する流体の密度は、操作条件に依存しており、これは、存在する種の性質及び所望の最終生成物の性質に従って選択される。超臨界二酸化炭素をビヒクルとして使用する場合、その密度は典型的に0.1～0.9g/mlでよい。第2

超臨界流体として使用する場合は超臨界窒素の密度は典型的に、 $0.01 \sim 0.05 \text{ ml/g}$ 、好ましくは約 0.02 g/ml でよい。

【0055】

目的物質の性質に依存して、本発明の方法の2つの主要な態様は、好ましくは以下(a)及び(b)のようなものである：

(a) 目的物質がビヒクルに高度に可溶性、好ましくは自由に溶解する場合、目的物質をビヒクルに直接に溶解させ、得られる溶液を粒子形成容器に導入して第2超臨界流体と接触させる。ビヒクル中に目的物質を溶解させるために、目的物質を容器に入れ、ビヒクルの流れをそこに通して、飽和溶液を作る。

(b) 目的物質が選択されたビヒクルに自由に溶解しない場合、目的物質を比較的溶解することができるもう1つの溶媒(「主溶媒」)を使用して、目的物質の溶液を初めに作ることができる。その後、この溶液を選択したビヒクルに溶解させ又は選択したビヒクルと混合する。これは例えば、この溶液をビヒクルと共に流体混合容器中に分散させることによって行う(この分散プロセスは、SEDSの粒子形成段階において使用するのに適当なタイプの入口手段を使用してもよい)。得られる超臨界流体又は近臨界流体はその後、粒子形成容器において第2超臨界流体と接触させる。

【0056】

上記(a)の態様を意匠する場合、好ましくは目的物質は、対応する操作条件において、目的物質とビヒクルとの重量比を少なくとも1:1にしてビヒクルの安定な単相溶液を作ることができる。しかしながらこの態様は、溶解度が比較的低い目的物質、おそらく溶解度が小さく $10^{-4} \text{ mol}\%$ 程度の目的物質にも、ビヒクル中への溶解のために十分な時間があれば、使用することができる。

【0057】

上記(b)の態様を使用する場合、対応する操作条件におけるビヒクル中での目的物質の溶解度は典型的に、約 $10^{-2} \text{ mol}\%$ 未満でよく、場合によっては約 $10^{-4} \text{ mol}\%$ 未満でもよい。態様(b)は当然に、選択したビヒクルに自由に溶解することができる目的物質のためにも使用することができる。

【0058】

態様 (b) では、粒子が形成されるときに、「ビヒクル」は最初に選択した流体に主溶媒をあわせたものである (選択した流体に改質剤であわせたものとして理解することもできる)。選択した流体にわずかに可溶性なだけである目的物質が、選択した流体にわずかな体積分率の改質剤を加えたときにその流体にかなり可溶性になる場合に、この態様を使用することができる。この「ビヒクル」は、第2超臨界流体に接触する箇所で超臨界状態又は近臨界状態であることが必要のみで、主溶媒と混合する箇所で超臨界状態又は近臨界状態であることは必要ではない。

【0059】

本発明の第2の面では、上述の態様 (b) の実施で使用する装置も提供する。この装置は、粒子形成容器、この粒子形成容器の温度及び圧力を制御して所望のレベルにする制御手段、流体混合容器、この流体混合容器の温度及び圧力を制御して所望のレベルにする制御手段、ビヒクル及び目的物質の主溶媒溶液を流体混合容器に導入して、流体混合容器において、目的物質及び主溶媒のビヒクル溶液を作る第1流体入口手段、並びにそのようにして作られた溶液を、好ましくは第2超臨界流体と共に、粒子形成容器に導入する第2流体入口手段、を具備している。

【0060】

第1及び第2流体入口手段のそれぞれは、本発明の第1の面に関して説明したタイプのものでよい。

【0061】

本発明の第3の面では、第1の面の方法を使用して製造した粒状生成物を提供する。

【0062】

添付の図を参照して、本発明を例示によって説明する。

【0063】

[詳細な説明]

図1は、本発明の方法を実施することができる様式の概略図である。説明される例では、使用するビヒクルは超臨界二酸化炭素であり、第2超臨界流体は超臨

界窒素である。目的物質は超臨界二酸化炭素に可溶性である。

【0064】

供給源1からの二酸化炭素は、冷却器2、ポンプ3、及び熱交換器4を通して、超臨界状態にする。これはその後、試料容器5に通す。この試料容器5は、粒子を形成するための目的物質を保持している。目的物質は、ガラスビーズと共に容器5に入れて、超臨界二酸化炭素に対する表面積が可能な限り大きい層を作り、また二酸化炭素のチャネリングが起こる危険性をなくす。

【0065】

二酸化炭素で目的物質を溶解し、得られた溶液を圧力調整装置6を経由されて2成分入口ノズル7を通して、粒子形成容器8に入れる。

【0066】

9で示されているように、超臨界窒素も、ノズル7を経由させて容器8に供給する。容器8内の圧力及び温度は、周囲の炉10及び自動背圧調整装置11によって制御する。

【0067】

ノズル出口では、超臨界窒素が目的物質の超臨界二酸化炭素溶液に接触し、二酸化炭素中に溶解して、目的物質の粒子を沈殿させる。この粒子は、粒子保持装置（例えばフィルター又はサイクロン）12で収集する。容器内における超臨界条件を維持しながら、流体（すなわち二酸化炭素と窒素の超臨界混合物）を、背圧調整装置11及び流量計14を経由させて、ベント13に出す。

【0068】

好ましくはノズル7は2つの同軸流路を具備し、このうちの一方は二酸化炭素／目的物質溶液を導入し、一方は超臨界窒素を導入する。ノズルは、これら2つの流体が出合って実質的に同じ箇所で容器に入るようにする様式で、好ましくは超臨界窒素の機械的なエネルギーがこれら2つの流体が接触する箇所でのこれらの流体の効率的な混合に貢献する様式で、これら2つの流体を並流の流れで容器に導入できることが好ましい。

【0069】

図1に従って本発明を実施する場合、超臨界ビヒクルで目的物質の飽和溶液を

作り、その後でこの溶液を粒子形成容器に導入することが望ましい。第2超臨界流体の流量は、ビヒクル/目的物質溶液の流量に対して多いべきである。

【0070】

図2で概略を示されている装置は目的物質粒子の製造で使用し、ここでは目的物質は、選択されたビヒクルに自由に溶解はしないが、もう1種類の溶媒でビヒクルを改質するとかなりよく溶解するようになる。例えば、わずかに極性の目的物質は、超臨界二酸化炭素に高度に溶解性ではないことがあるが、超臨界二酸化炭素とわずかなモル分率の極性改質剤の混合物にはかなり溶解性であることある。

【0071】

図2の系では、ビヒクル（この例では二酸化炭素）は、供給源21から冷却器22、ポンプ23、及び熱交換器24を通して、超臨界状態にする。これを、適当な主溶媒中の目的物質の溶液（供給源26からポンプ27を経由させる）と共に、混合容器25に供給する。溶液及び超臨界二酸化炭素は、上述のタイプの2流路同軸ノズル28を通して、混合容器に入れる。これは二酸化炭素の運動エネルギーが溶液を分散させるように作用し、それら2つの流体がノズル出口から出るときにそれらの流体の完全な混合を確実にする。これは、二酸化炭素及び主溶媒中の目的物質の溶液をもたらし、従って改質超臨界二酸化炭素中の目的物質の溶液を効率的にもたらし、混合容器内の圧力及び温度を、圧力調整装置29及び周囲の炉30の使用によって制御して、「改質」溶液の臨界状態を維持する。

【0072】

その後、超臨界溶液を第2のノズル31に通して、比較的多い流量で流れる第2超臨界流体と共に、粒子形成容器32に導入する。ノズル31は、ノズル28と同様な一般的な形状のものである。これらの流体が出合って容器に入るのと同様又は実質的に同時に、第2超臨界流体を二酸化炭素ビヒクル中に溶解させ、目的物質に対する容量を減少させて粒子を沈殿させる。この粒子は、粒子保持装置33で収集することができる。容器32における超臨界状態は、背圧調整装置34及び炉30を使用して維持する。

【0073】

粒子の沈殿の後で残っている流体混合物は、粒子形成容器 3 2 の底部でベントして、流量計 3 5 に流すことができる。

【0074】

液体窒素のような低沸点液化ガスのポンプ送出が困難である場合、少なくとも研究室規模では、適当なレベルの圧力を提供する気体ポンプ又はシリンダーを使用することが便利なおことがある。ガスは単純に、比較的高圧のシリンダーから、比較的低圧の粒子形成容器にベントすることができる。流量は、ニードル弁によって制御することができる。環境が許容すれば、深冷ポンプを使用することもできる。

【0075】

加える流体の流量を可能な限り一定に維持すること、及び粒子形成プロセス全体を通しての効果的な流体混合を達成することが重要である。例えば高圧の超臨界窒素の供給量の良好な制御を行うために、ガスシリンダー又はブースターを使用することができる。当然に、モーター駆動ガスブースターは、高圧ガスシリンダーよりも効果的である傾向がある。これは、モーター駆動ガスブースターが、比較的高い操作圧力及び比較的大きい供給量、

流量への比較的良好な制御（高圧シリンダーは操作の間に連続圧力低下を受け、またシリンダーのバンクは、長い粒子形成操作の間のこの圧力低下を補償することがしばしば必要）、及び

比較的に長い流体輸送時間、
を提供できるためである。

【0076】

研究室規模のガスブースターは、例えば Stansted Power Fluid Ltd（イギリス国、エセックス）から入手することができ、これは、350 bar を越える圧力で40標準リットル／分までを送出することができる。

【0077】

[実験例]

以下の例は、本発明の方法を使用して、生成物の性質に高度な制御を行って、

様々な目的物質を処理する様式を示している。これらの目的物質のうちのいくらかは、従来のSEDSプロセスには適合しないものである。

【0078】

例1

この例では、図1に関して説明される系を使用した。薬剤イブプロフェンが目的物質であり、これは、純粋な超臨界二酸化炭素と改質超臨界二酸化炭素の両方に高度に溶解性である。ここで、ビヒクルは超臨界二酸化炭素であり、第2超臨界流体は超臨界窒素である。本発明の方法を使用して、薬剤の粒子を製造し（例1a）、使用する流体の流量を変更することによってその粒子のサイズを制御した（例1b及びc）。

【0079】

例1a

1gのイブプロフェンを、ガラスビーズ（200～300 μ m、酸洗浄したもの（イギリス国、Sigma））と混合し、10mlのKeystone容器（試料容器5）に導入し、均一な層を作った。この層を2つのフィルター（平均気孔サイズ2 μ m）で挟んで、二酸化炭素流れへの薬剤粒子の物理的な同伴の危険性をなくした。試料容器には、粒子形成容器8の圧力調整装置とは独立の圧力調整装置を具備させた。

【0080】

上述の好ましいタイプの2流路同軸ノズルを使用して、流体を粒子形成容器に導入した。ここで、このノズルの出口直径は0.1mmであった。このノズルは、接触箇所、すなわち容器への入口箇所において、流体の完全な混合を確実にした。容器内の条件は、流体が出合って容器に入るのと同時に又は実質的に同時に、粒子の形成が起こるようなものであった。

【0081】

1ml/分で二酸化炭素（ポンプヘッドで測定）を、130barに維持されてイブプロフェン層を保持する試料容器にポンプ送出した。得られる超臨界溶液を同じ流量で、ノズルの外側流路を経由させて粒子形成容器に導入し、超臨界窒素を内側流路に通して導入した。周囲条件において流量計14で測定される窒素

流量（すなわち、背圧調整装置の後で測定される圧力）は、全ての実験において 10 リットル／分で一定に維持した。

【0082】

粒子形成容器（50ml の Keystone 容器）の内側圧力は、60 bar に設定した。炉の温度は 40° であった。

【0083】

実験の後で、微細で飛散性の（fluffy）の白色粉末を保持装置 12 で回収して、湿分がないようにして貯蔵し、その後で解析を行った。

【0084】

生成物の粒度解析は、空気力学分級装置／空気力学分散装置（Aerosizer/Aerodisperser）系（米国、API）を使用して行った。粒度分布曲線の形の結果を図 3 に示し、以下の表 1 に概略を示す。体積による平均粒子直径は、約 21 μm であった。

【0085】

【表 1】

表 1

アンダー (%)	サイズ	アンダー (%)	サイズ
5%	9.241	55%	24.87
10%	11.68	60%	26.16
15%	13.57	65%	27.48
20%	15.21	70%	28.83
25%	16.74	75%	30.25
30%	18.21	80%	31.76
35%	19.62	85%	33.44
40%	20.99	90%	35.44
45%	22.30	95%	38.65
50%	23.58		

平均サイズ : 21.68

標準偏差 : 1.569

【0086】

例1b

二酸化炭素流量を1ml/分から4ml/分（ポンプヘッドで）に増加させたことを除いて、例1aを繰り返した。他の全ての操作条件は、同じに維持した。

【0087】

生成物は微細な飛散性の白色粉末であった。空気力学分級装置／空気力学分散装置を使用した解析は、図4で示され表2で概略を示される粒度分散曲線をもたらした。体積による平均粒子直径は約14 μ mであった。

【0088】

【表2】

表 2

アンダー (%)	サイズ	アンダー (%)	サイズ
5%	5.920	55%	16.18
10%	7.411	60%	17.07
15%	8.631	65%	17.99
20%	9.720	70%	18.94
25%	10.75	75%	19.95
30%	11.72	80%	21.05
35%	12.66	85%	22.25
40%	13.56	90%	23.67
45%	14.43	95%	25.84
50%	15.30		

平均サイズ : 14.12

標準偏差 : 1.586

【0089】

例1c

二酸化炭素流量を8ml/分（ポンプヘッドで）にしたことを除いて、例1aを繰り返した。生成物は微細な飛散性の白色粉末であった。その解析（図5及び表3を参照）によれば、体積による平均粒子直径は約8 μ mであった。

【0090】

【表3】

表 3

アンダー (%)	サイズ	アンダー (%)	サイズ
5%	3.762	55%	9.186
10%	4.462	60%	9.849
15%	5.018	65%	10.55
20%	5.518	70%	11.28
25%	5.999	75%	12.06
30%	6.479	80%	12.92
35%	6.966	85%	13.88
40%	7.471	90%	14.96
45%	8.004	95%	16.35
50%	8.572		

平均サイズ : 8.333

標準偏差 : 1.589

【0091】

例1－結論

これらの実験は、目的物質を溶解させるビヒクルの流量を変化させることによって、本発明で製造される粒状生成物のサイズに影響を与えられることを示す。ここでは、流量の増加は粒度の減少をもたらす。

【0092】

例2

この例は、図2に関して説明される系を使用する。イブプロフェンを従来の溶媒（メタノール）に溶解させて、その後で超臨界二酸化炭素ビヒクルを導入する。超臨界窒素を使用して、粒子の沈殿をもたらす。

【0093】

メタノール中のイブプロフェン10%w/v溶液0.05ml/分を、4ml/分（ポンプヘッドで測定）の超臨界二酸化炭素と共に、2流路同軸ノズル28

を經由させて、混合容器25にポンプ送出する。ノズル出口の直径は0.2mmであった。混合容器(24ml、Keystone)は、40℃で150barに維持した。

【0094】

超臨界二酸化炭素の作用によって混合及び分散させて得られる溶液を、出口直径が0.1mmのもう一つの2成分ノズル31の内側流路を經由させて、粒子形成容器32(50ml、Keystone)に供給した。このノズルの外側流路を通して、超臨界窒素を10l/分(周囲温度で測定)で導入した。

【0095】

生成物は微細な飛散性の白色粉末であり、これは容器32に集めた。空気力学分級装置による解析(図6及び表4を参照)は、体積による平均粒子直径が約14 μ mであることを明らかにした。

【0096】

【表4】

表 4

アンダー (%)	サイズ	アンダー (%)	サイズ
5%	5.815	55%	16.10
10%	7.327	60%	17.06
15%	8.537	65%	18.06
20%	9.612	70%	19.10
25%	10.62	75%	20.20
30%	11.57	80%	21.41
35%	12.49	85%	22.79
40%	13.38	90%	24.42
45%	14.26	95%	26.78
50%	15.17		

平均サイズ : 14.13

標準偏差 : 1.611

【0097】

生成物の多形の形

DSC (示差走査熱量計) 及びXRPD (x線粉末回析) 技術によって試験すると、例1及び2の生成物は全て、開始材料と同じ多形の形であることが分かった。例示として示すと、図7は開始材料として使用したイブプロフェンのDSC図であり、図8は例1aの生成物のDSC図である。図9及び10はそれぞれ、開始材料及び例1aの生成物のXRPDである。

【0098】

これらのデータは、本発明の方法を使用すると、目的物質の純度又は目的物質の結晶系を失わないで、目的物質の粒子を形成できることを示している。

【0099】

例3

この実験では、図2に関連して説明される系を使用して、サリチル酸の粒子を

調製する。サリチル酸は、少量の極性改質剤が存在すると、超臨界二酸化炭素に対して可溶性になる。粒子形成は、開始材料として2種類の異なるサリチル酸溶液を使用して行った（例3 a及び3 b）。

【0100】

例3 a

3 % w / v のサリチル酸のメタノール溶液 0. 2 ml / 分を、2 流路同軸ノズルの内側流路（内径 0. 15 mm、外径 0. 30 mm）を經由させて、混合容器 25（この場合には、5 ml の Key stone 容器）に導入した。超臨界二酸化炭素は外側流路（内径 0. 35 mm）を通して、ポンプヘッドで測定したときの流量が 9 ml / 分であるようにして導入した。ノズル出口直径は 0. 35 mm であり、内側流路の出口は、外側流路の出口の 0. 2 mm 上流であった。混合容器は、50℃で 200 bar に維持した。

【0101】

超臨界流体中のこの酸の溶解度は、数パーセントの極性改質剤メタノールの存在によって劇的に増加するので、混合容器における粒子の形成は、ほとんど又は全く起こらないと考えられる。

【0102】

そのようにして作られた超臨界溶液を、混合容器で使用したのと同じ寸法のもう1つの2流路同軸ノズルの内側を通して、粒子形成容器 32（50 ml の Key stone 容器）に導入し、これと共に、超臨界窒素を外側流路に通して 10 l / 分（大気条件で測定）の流量で導入した。粒子形成容器も、50℃で 200 bar に維持した。

【0103】

試験の後で、結晶化した白色の粉末が、容器 32 で回収された。その XRPD パターンは図 11 で示す。

【0104】

例3 b

2 % w / v サリチル酸のジクロロメタン溶液で開始することを除いて、例 3 a を繰り返した。このジクロロメタンは極性改質剤として作用し、超臨界二酸化炭

素中におけるサリチル酸の溶解度を改良した。流量は例3 aと同じであったが、混合容器25及び粒子形成容器32の内側の操作条件は、65℃で200 barであった。

【0105】

生成物は微細な飛散性の結晶の形の白色粉末であった（図12を参照）。

【0106】

例4

図1に関連して説明される系を使用して、粒子状薬剤ケトプロフェンを作った。

【0107】

0.5 gのケトプロフェンを、酸洗浄したガラスビーズ（平均直径200～300 μ m）と混合し、試料容器5（この場合、0.5 μ mのシンター（sinter）を備えた5 mlのKeystone圧力容器）の内側で層状に充填した。容器の底部のフリット／シンターを通して、ポンプヘッドで測定したときに9 ml／分の流量で、超臨界二酸化炭素を導入した。容器は50℃で200 barに維持した。ガラスビーズのサイズは、二酸化炭素との接触に利用できる薬剤表面積を促進し、層での望ましくないケーキ形成をなくすように選択した。

【0108】

試料容器の上部から出る超臨界溶液（二酸化炭素中のケトプロフェン）を、9 ml／分の流量のままで、例3で使用したタイプの2流路同軸ノズルの内側流路を通して、粒子形成容器8（50 ml、Keystone）に導入した。超臨界窒素は、10標準リットル／分の流量で、外側流路を通して導入した。粒子形成容器の内側の温度及び圧力は、50℃で200 barに維持した。

【0109】

微細で飛散性の白色粉末を、粒子形成容器で回収した。そのXRPDパターン（図13）は、その結晶性を確認した。

【0110】

例5

この実験は、比較的高い操作圧力及び温度での本発明の良好な使用を示してい

る。実験は、3つの異なる操作条件（例5 a～5 c）で行った。

【0111】

いくつかの目的物質では、所望の物理化学的性質の粒子を製造するために、高温及び高圧が必要なことがある。例えば、薬剤サルメテロールキシナフォエート（salmeterol xinafoate）の多形体（polymorph）IIを作るためには、250 barを越える圧力及び85℃を超える温度が必要である。しかしながら、そのような「きびしい」作業条件を適用することは、全ての目的物質／流体の組み合わせにとって適当ではない。例えば、ニコチン酸は、120 bar未満の圧力及び90℃未満の温度では、純粋な及び改質された超臨界二酸化炭素に対する溶解度が比較的小さく、そのような条件では、反溶媒として超臨界二酸化炭素を使用して、溶液から酸を沈殿させることができる。しかしながら、150 bar超の圧力では、超臨界二酸化炭素に対するニコチン酸の溶解度は劇的に増加し、他の反溶媒を探すことが必要になる。

【0112】

そのような場合に、本発明の方法を使用すると、その溶解度にかかわらず、初めに選択した超臨界反溶媒で、所望の高温及び高圧条件において目的物質の粒子を製造することができる。

【0113】

例5 a

0.8% w/vのニコチン酸のメタノール溶液を0.2 ml/分の流量で、例3で使用したタイプのノズルの内側流路を通して、図2の形の混合容器25に導入した。容器（5 ml Keystone）は65℃で200 barに維持した。超臨界二酸化炭素は、ポンプヘッドで測定したときに9 ml/分の流量で、ノズルの外側流路を通して導入した。得られる超臨界溶液を、10標準リットル/分の超臨界窒素と共に、65℃で200 barに維持した50 mlのKeystone容器（粒子形成容器32）に導入した。ここでは同じタイプのノズルを使用して、ニコチン酸溶液を内側流路に流し、窒素を外側流路に流した。

【0114】

実験後に、微細で飛散性の白色粉末を容器32で回収した。生成物のSEM顕

微鏡写真(図14)は、PCT国際公開第95/01221号明細書で説明されるようなSEDSプロセスを使用して調製したニコチン酸粒子の顕微鏡写真(図15)の粒度及び形態と同様な粒度及び形態を示すが、通常の結晶化及び微細化をされた材料のそれ(図16)とは非常に異なっている。(SEDS「対照標準」では、純粋なエタノール中のこの酸の0.8%w/v溶液を、反溶媒としての超臨界二酸化炭素と共に、2流路同軸ノズルを経由させて、85℃で90barに維持されている粒子形成容器に共に導入した。ここで流体流量は、酸溶液が0.2ml/分で、反溶媒が9ml/分(ポンプヘッドで測定)であった。85℃及び200barで行った同じプロセスは生成物を全くもたらさず、全てのニコチン酸が超臨界二酸化炭素で抽出されて、粒子形成容器の下流のベント導管において沈殿したことが注目される。)

【0115】

例5b

操作温度を85℃に高めたことを除いて、例5aを繰り返した。生成物は、微細で飛散性の白色粉末であり、ファセット面が明確な微結晶を含み(図17を参照)、例5aの生成物の粒度及び形態に対応する粒度及び形態を持つ。

【0116】

例5c

操作温度を100℃にして例5aを繰り返した。生成物は、微細で飛散性の白色粉末であった。SEM試験(図18)は、例5aの生成物の形態と同様な形態を示したが、以外にも比較的小さい粒度を示した。これはおそらく、比較的高い温度では、超臨界ニコチン酸/二酸化炭素溶液の粘度が比較的小さくなり、ノズル出口の線側度が増加し、それによって超臨界窒素による分散性が改良したためであると考えられる。

【0117】

例5a~5cの生成物は、高度の結晶性、及び微細化されたニコチン酸と同様な形態を示す。これについては、図19(微細化生成物)、図20(例5aの生成物)、及び図21(例5bの生成物)を参照。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明の第1の面の方法を説明する概略図である。

【図2】

図2は、本発明の第2の面の方法を説明する概略図である。

【図3】

図3は、本発明で得られる生成物の粒度分布曲線である（実験例1 aを参照）

【図4】

図4は、本発明で得られる生成物の粒度分布曲線である（実験例1 bを参照）

【図5】

図5は、本発明で得られる生成物の粒度分布曲線である（実験例1 cを参照）

【図6】

図6は、本発明で得られる生成物の粒度分布曲線である（実験例2を参照）。

【図7】

図7は、例1 aの開始材料のDSC（示差走査熱量）分布である。

【図8】

図8は、例1 aの生成物のDSC（示差走査熱量）分布である。

【図9】

図9は、例1 aの開始材料のXRPD（x線粉末回折）パターンである。

【図10】

図10は、例1 aの生成物の生成物のXRPD（x線粉末回折）パターンである。

【図11】

図11は、例3 aの生成物のXRPD（x線粉末回折）パターンである。

【図12】

図12は、3 bの生成物のXRPD（x線粉末回折）パターンである。

【図13】

図13は、例4の生成物のXRPD（x線粉末回折）パターンである。

【図14】

図14は、例5aで製造したニコチン酸のSEM（走査型電子顕微鏡）写真である。

【図15】

図15は、SEDSで製造したニコチン酸のSEM（走査型電子顕微鏡）写真である。

【図16】

図16は、従来の結晶化及び微細化方法で製造したニコチン酸のSEM（走査型電子顕微鏡）写真である。

【図17】

図17は、例5bで製造したニコチン酸のSEM（走査型電子顕微鏡）写真である。

【図18】

図18は、例5cで製造したニコチン酸のSEM（走査型電子顕微鏡）写真である。

【図19】

図19は、結晶化及び微細化方法で製造したニコチン酸生成物のXRPDパターンである。

【図20】

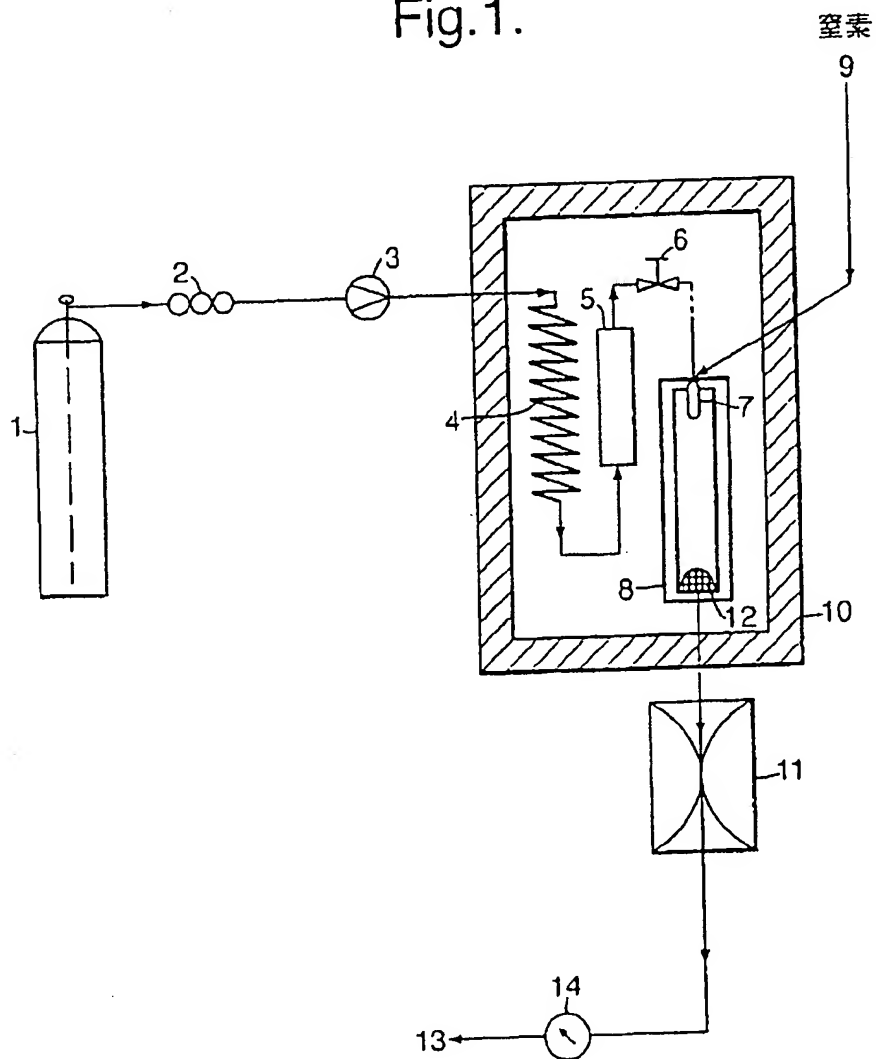
図20は、例5aで製造した生成物のXRPDパターンである。

【図21】

図21は、例5bで製造した生成物のXRPDパターンである。

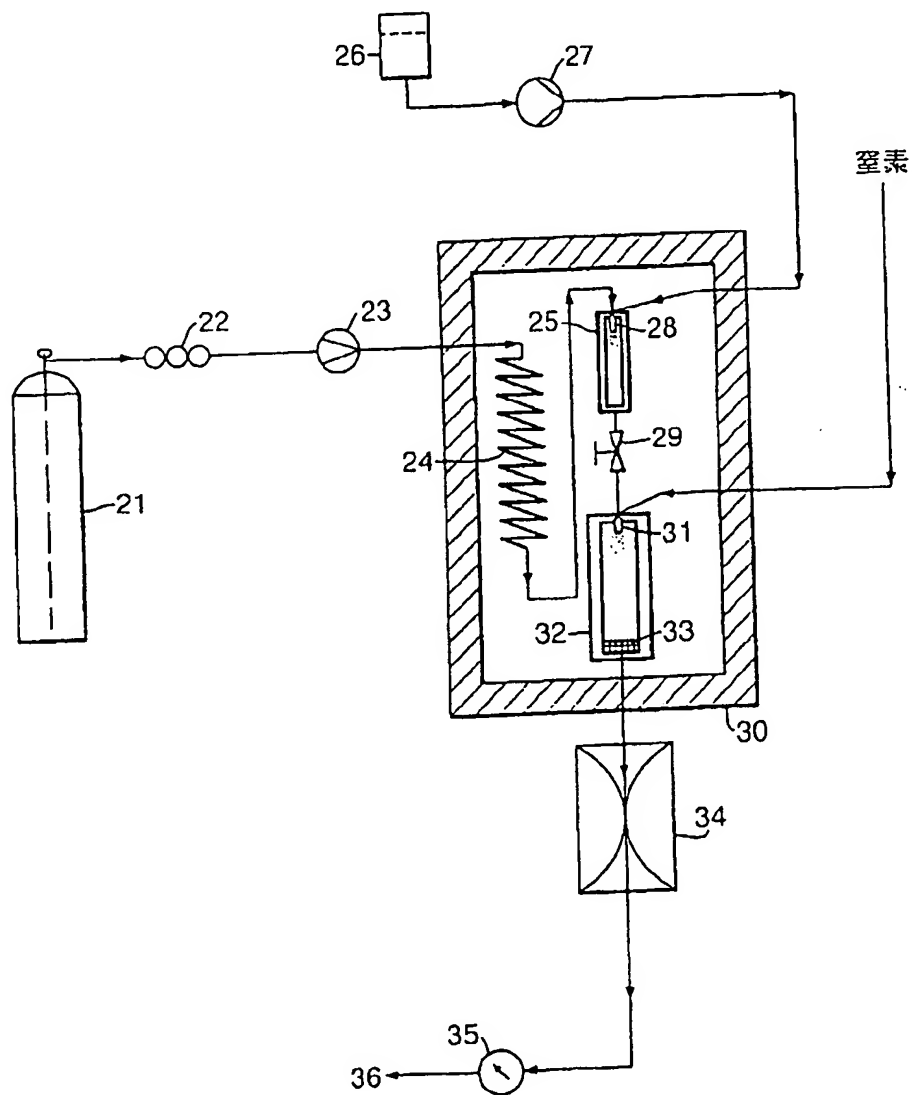
【図1】

Fig.1.

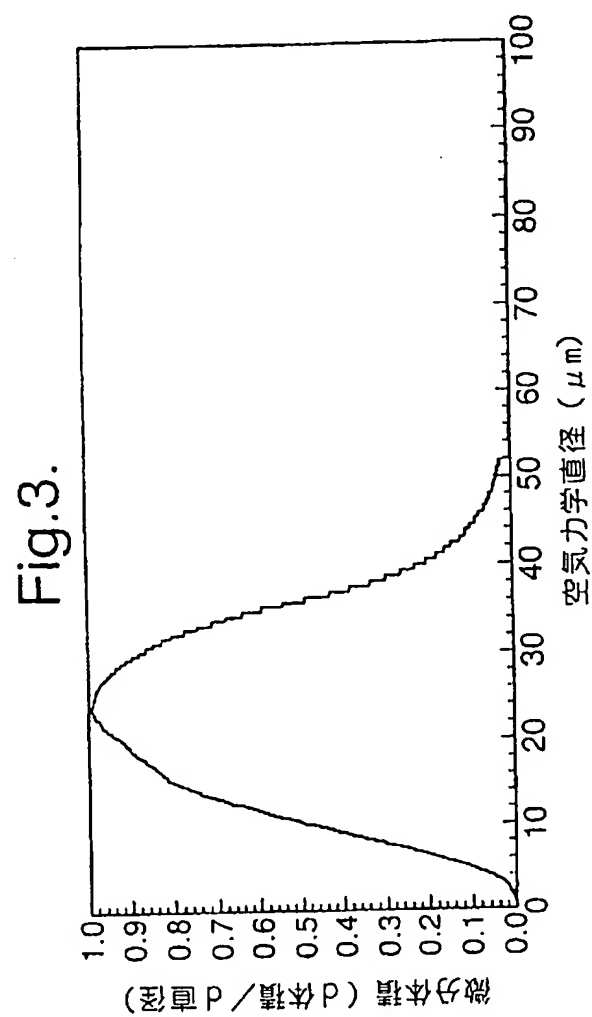


【図2】

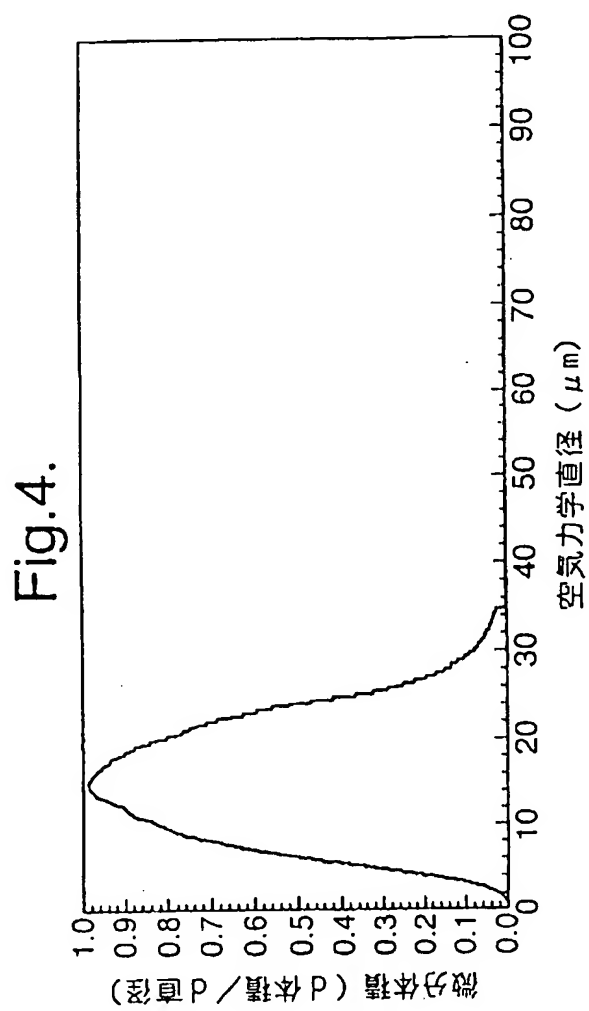
Fig.2.



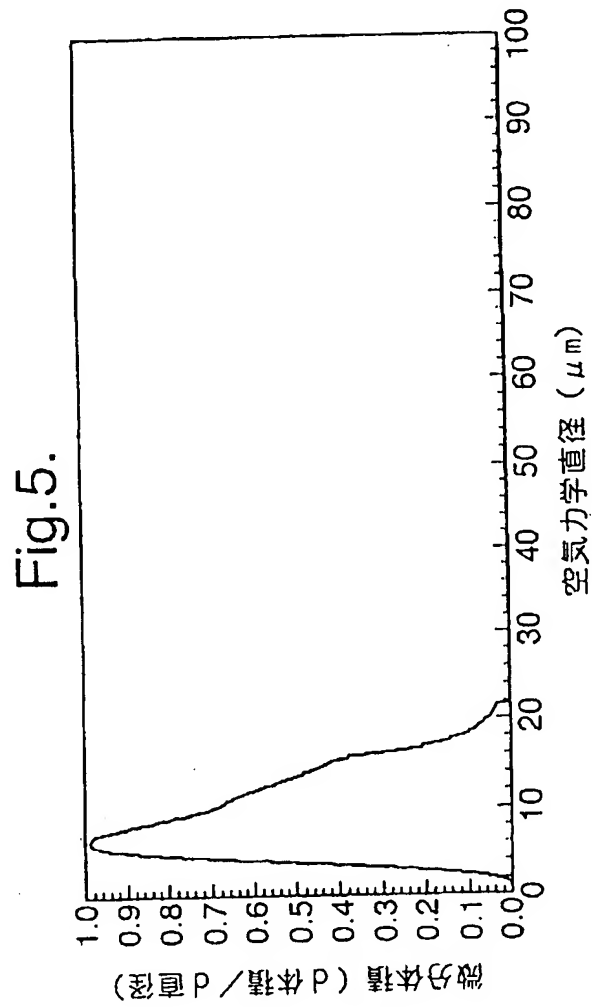
【图3】



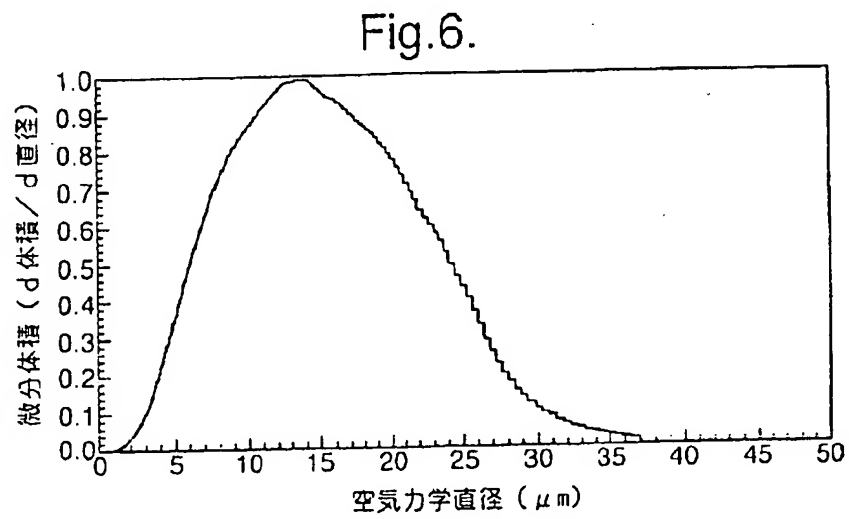
【図4】



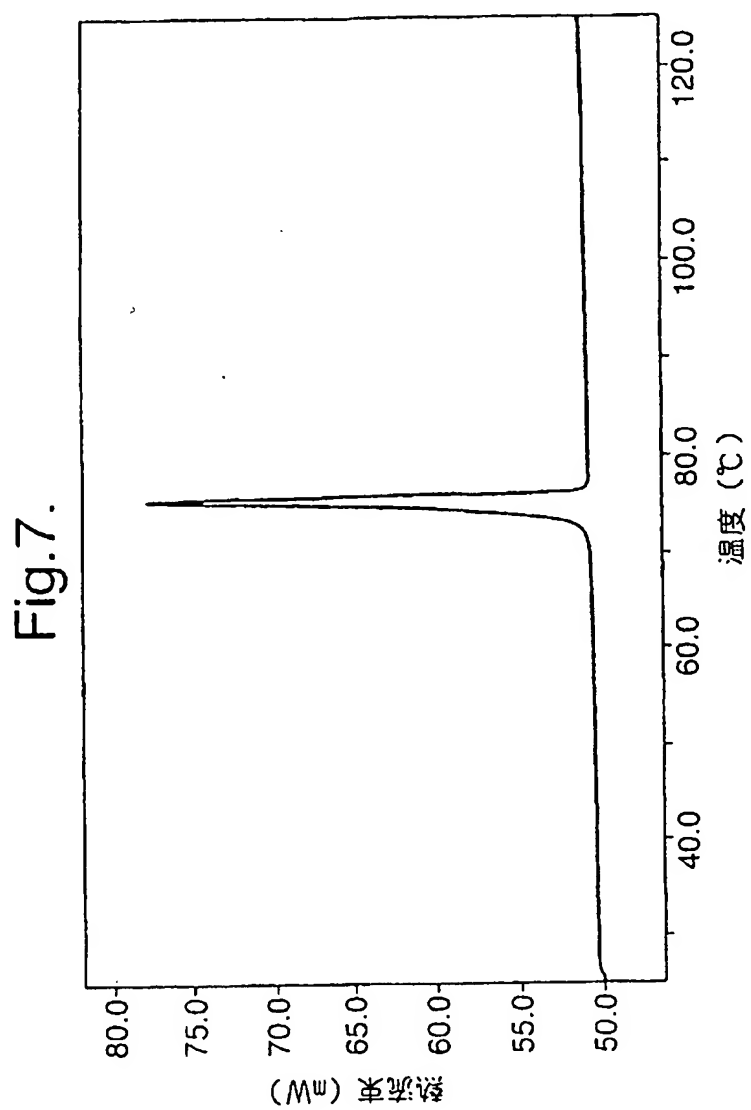
【图5】



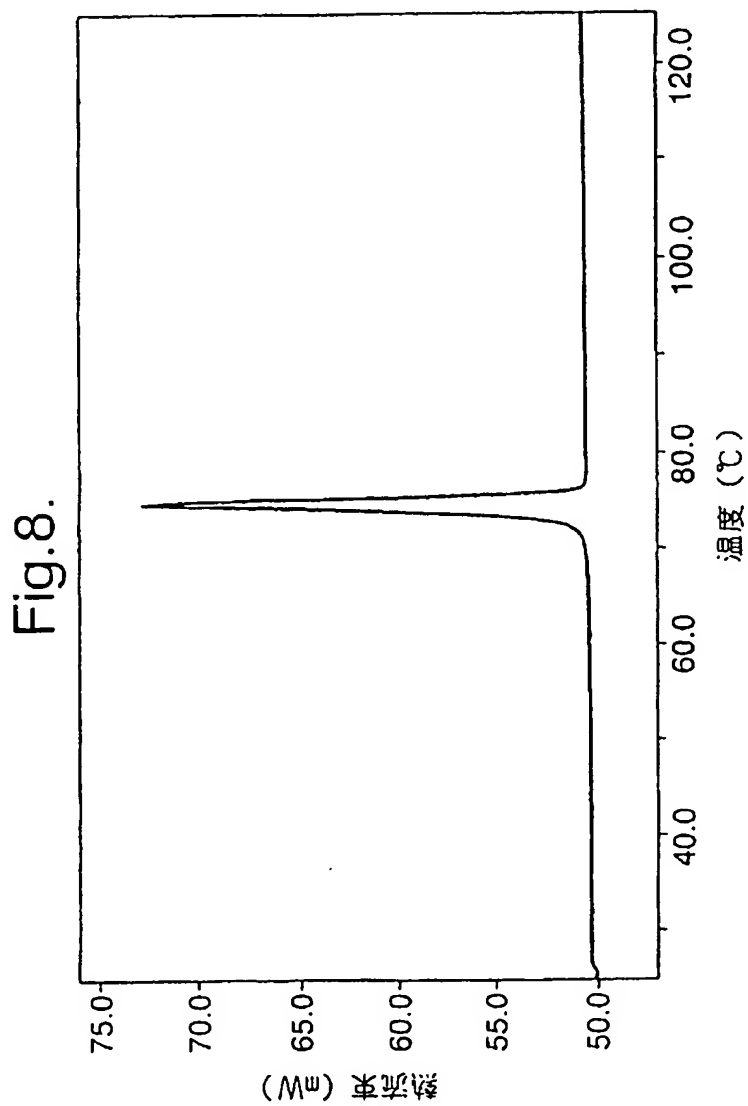
【图6】



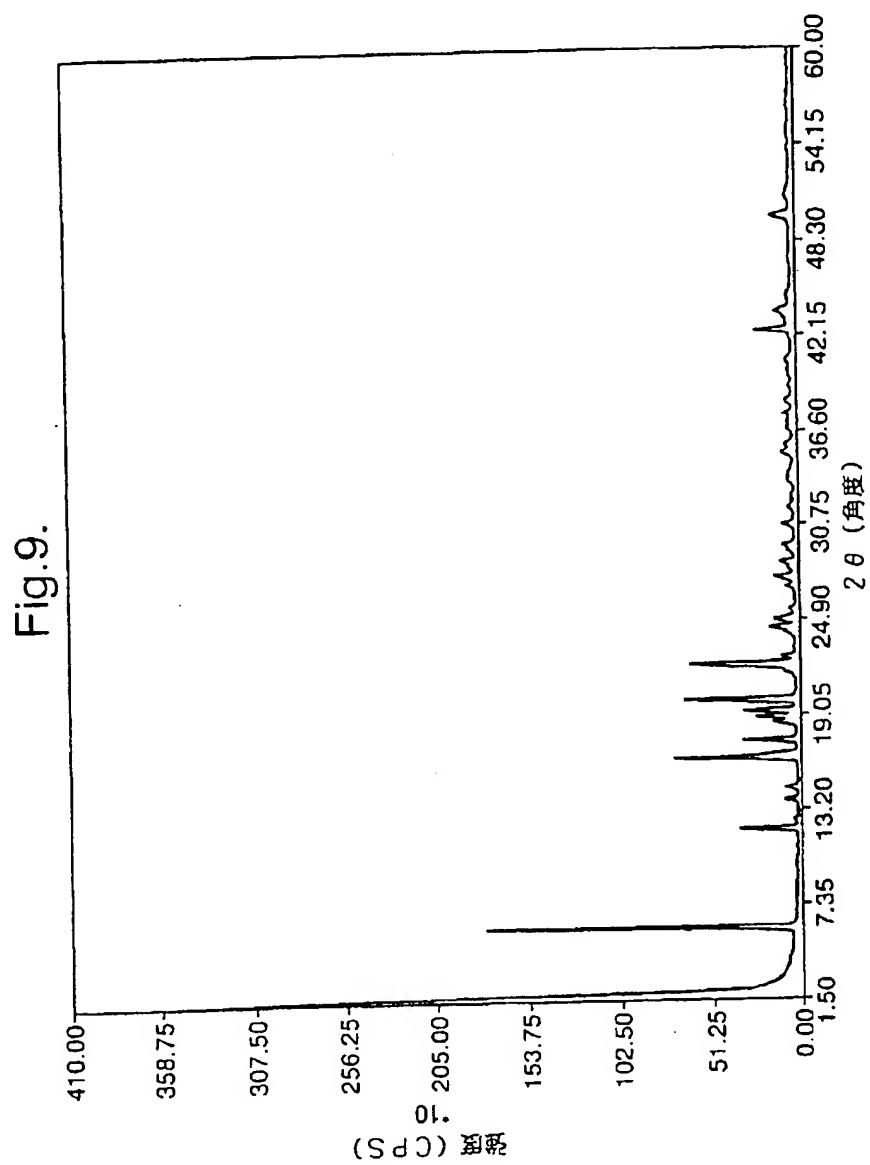
【図 7】



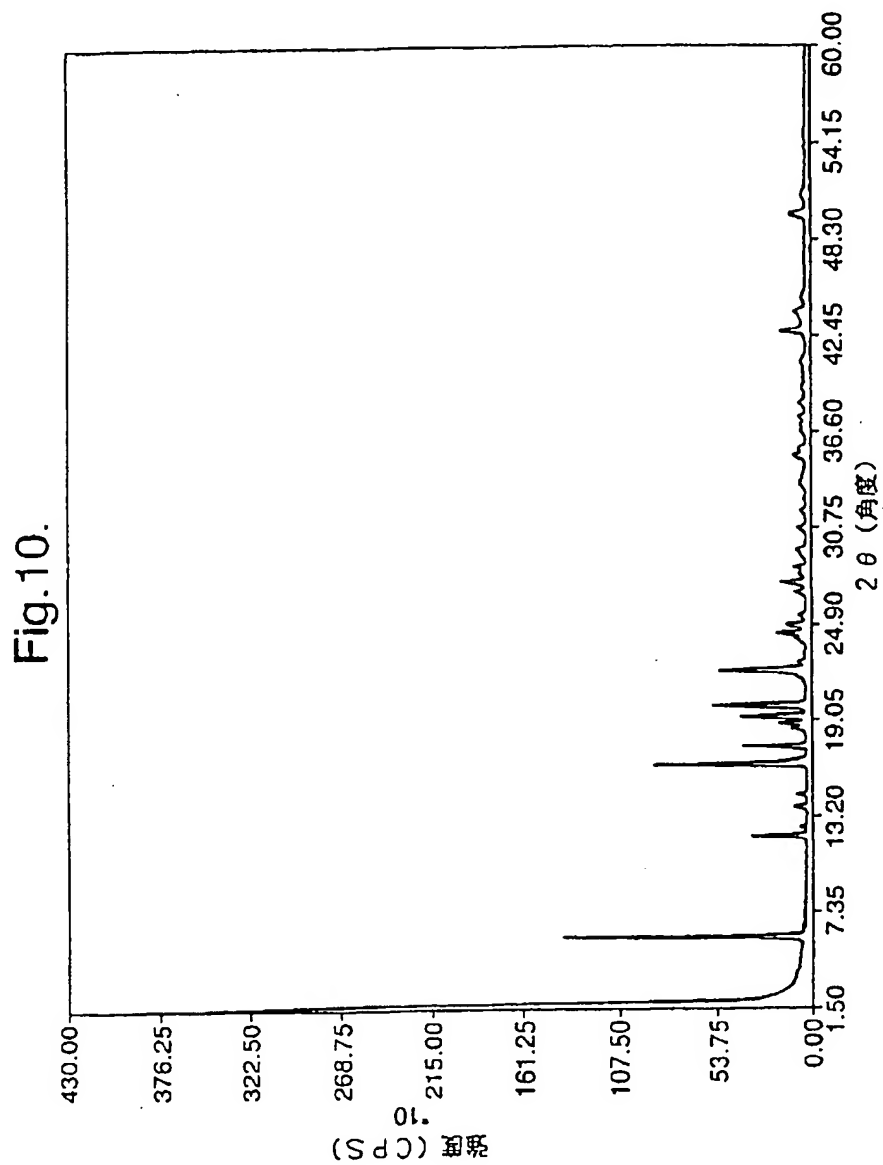
【図8】



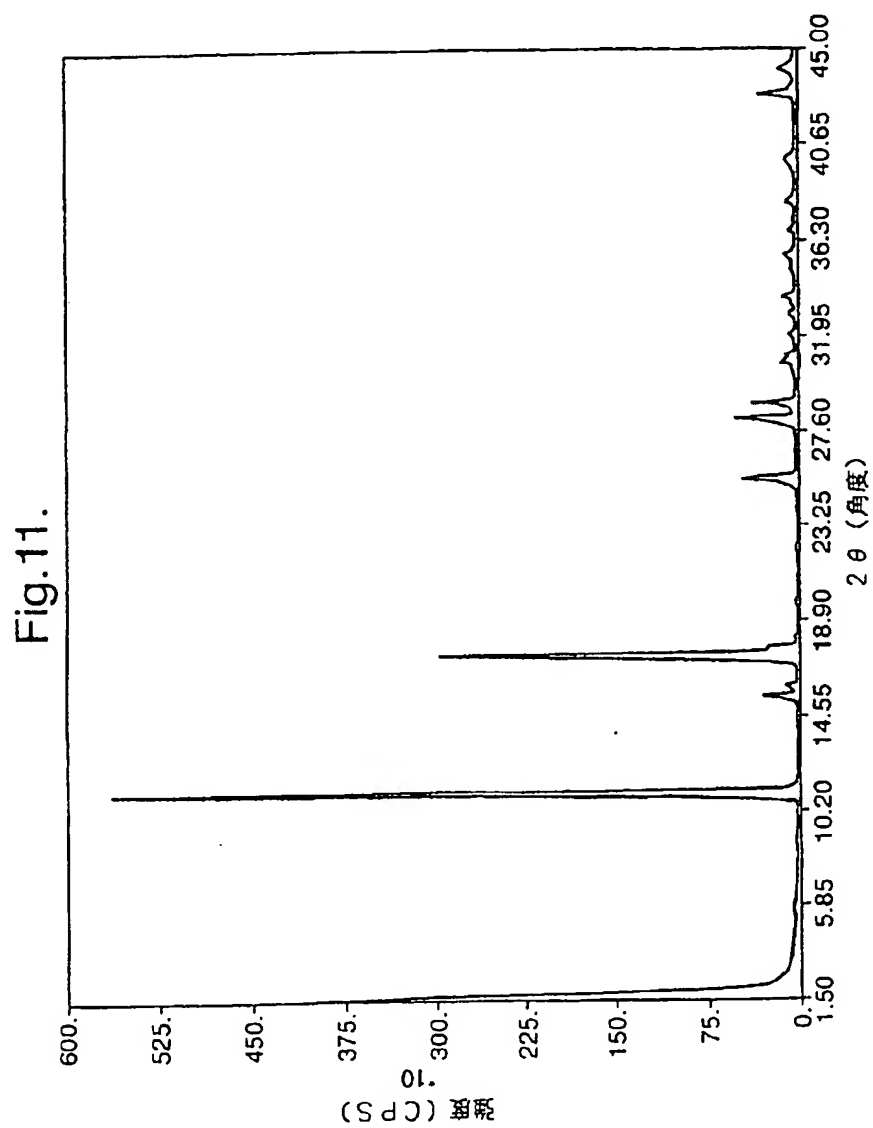
【図9】



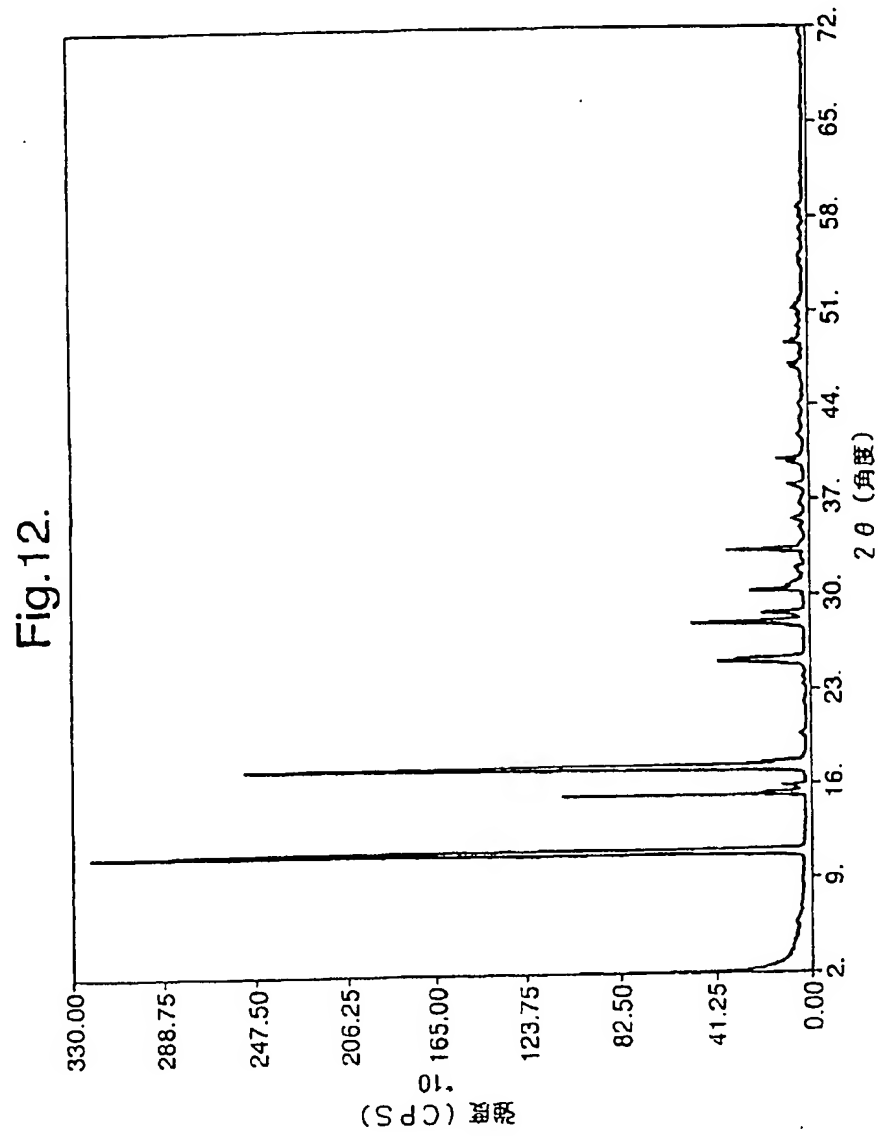
【図10】



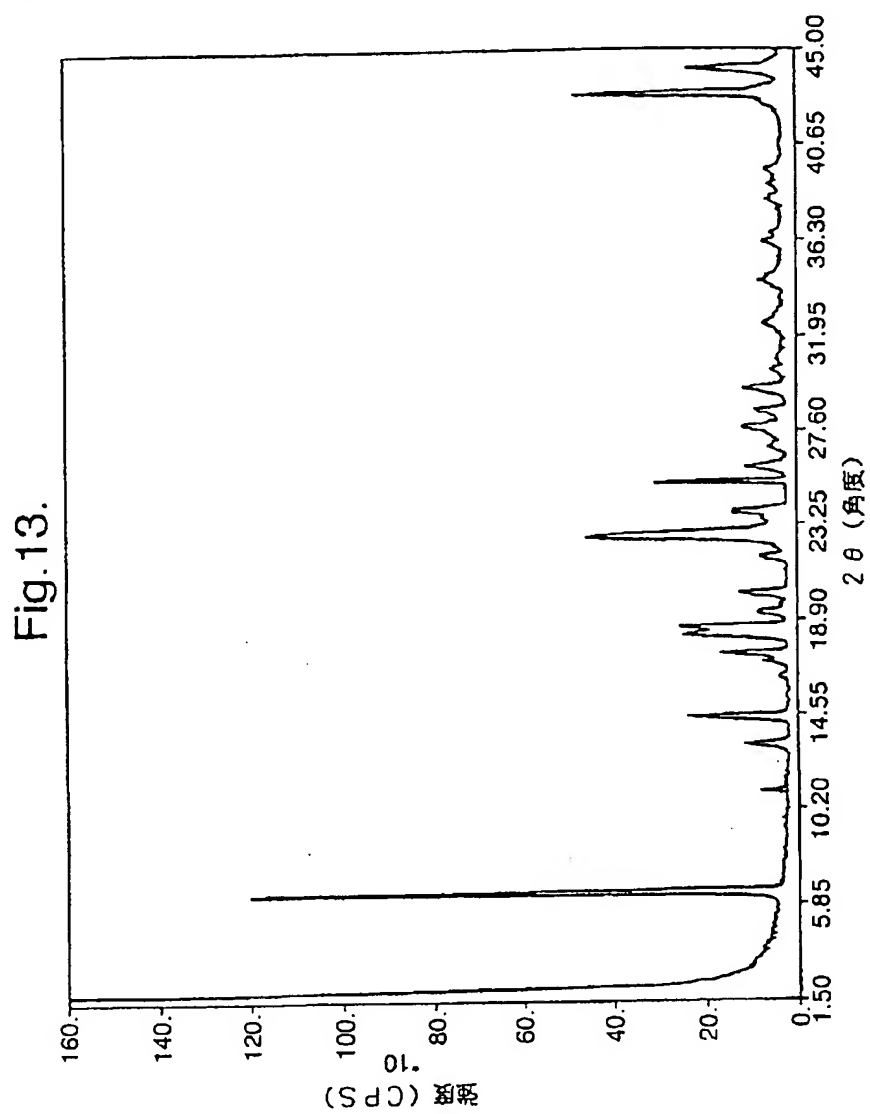
【図 11】



【図 12】



【図13】



【図14】

Fig.14.



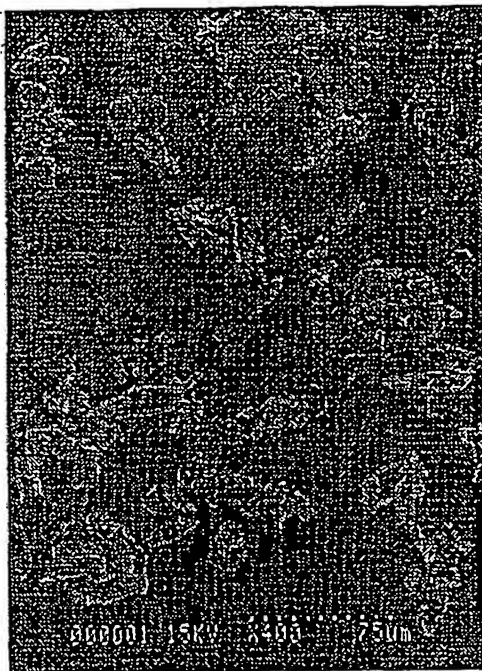
【図15】

Fig.15.



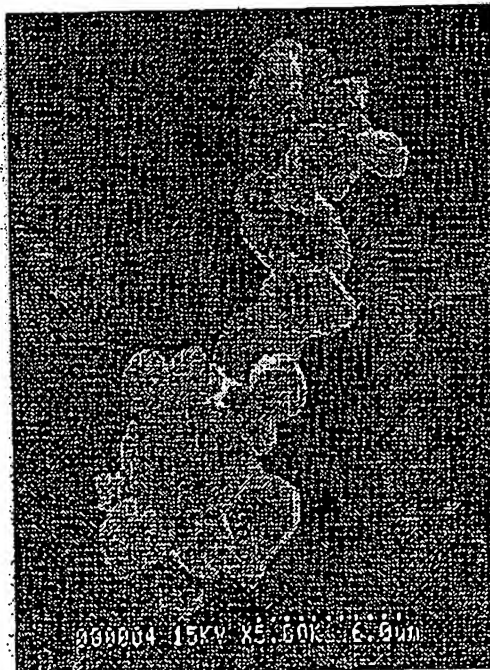
【図16】

Fig.16.



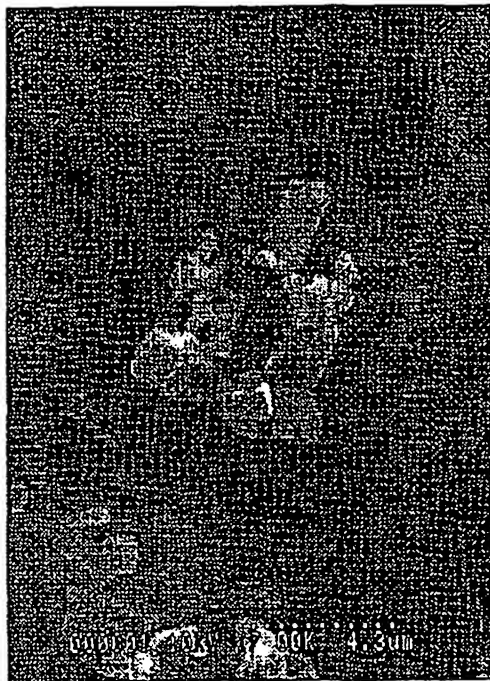
【図17】

Fig.17.

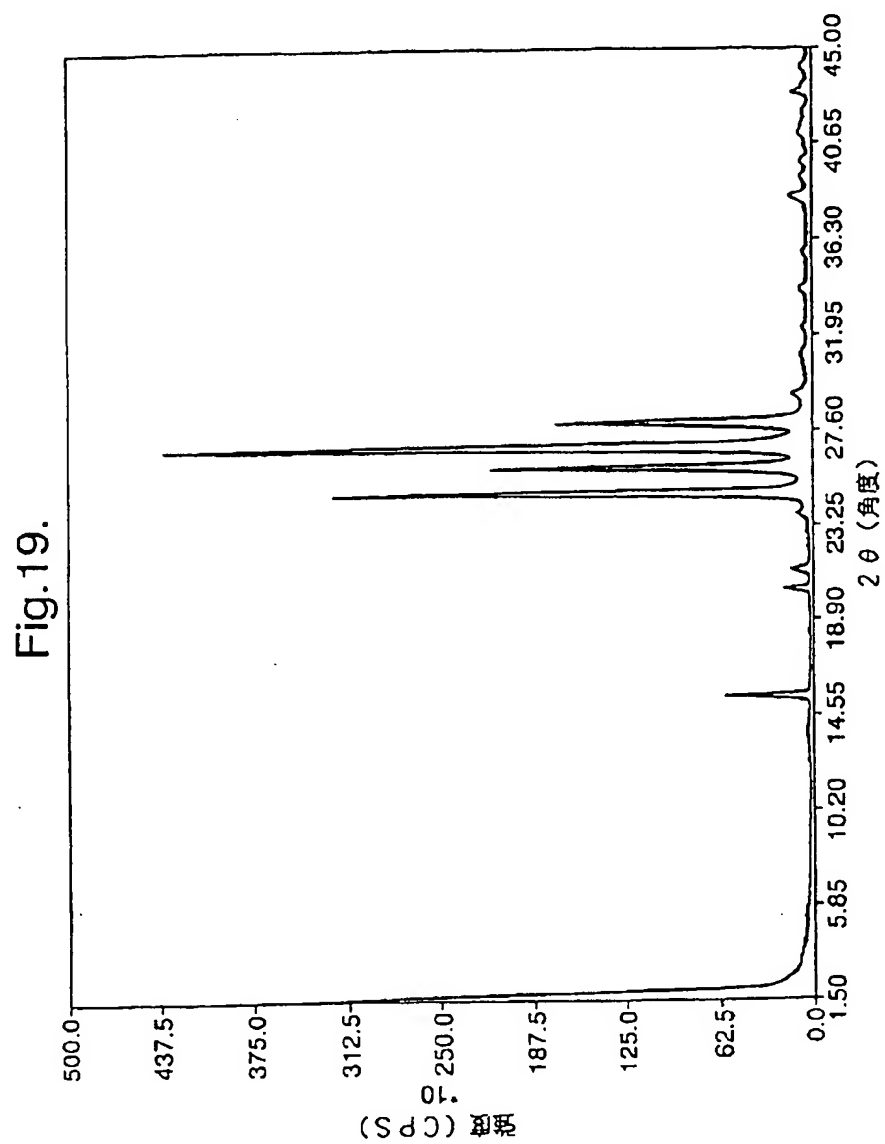


【図18】

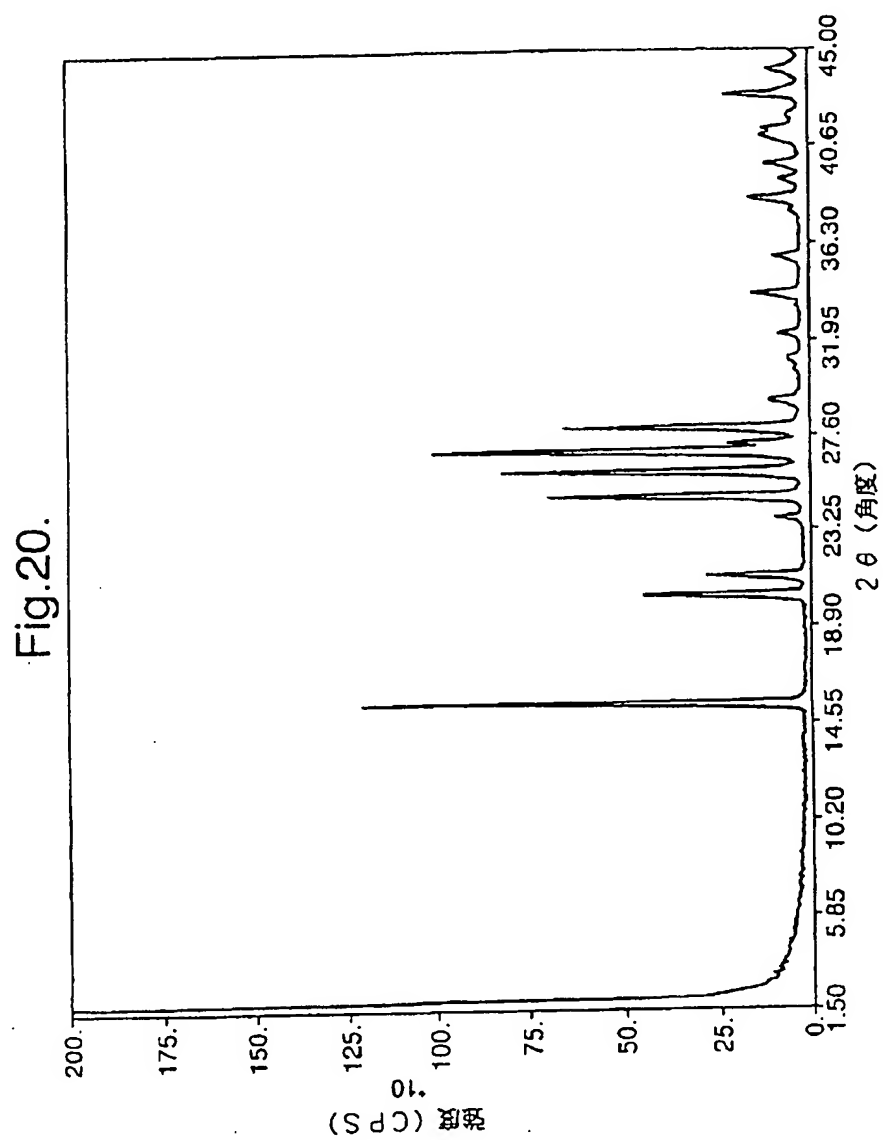
Fig.18.



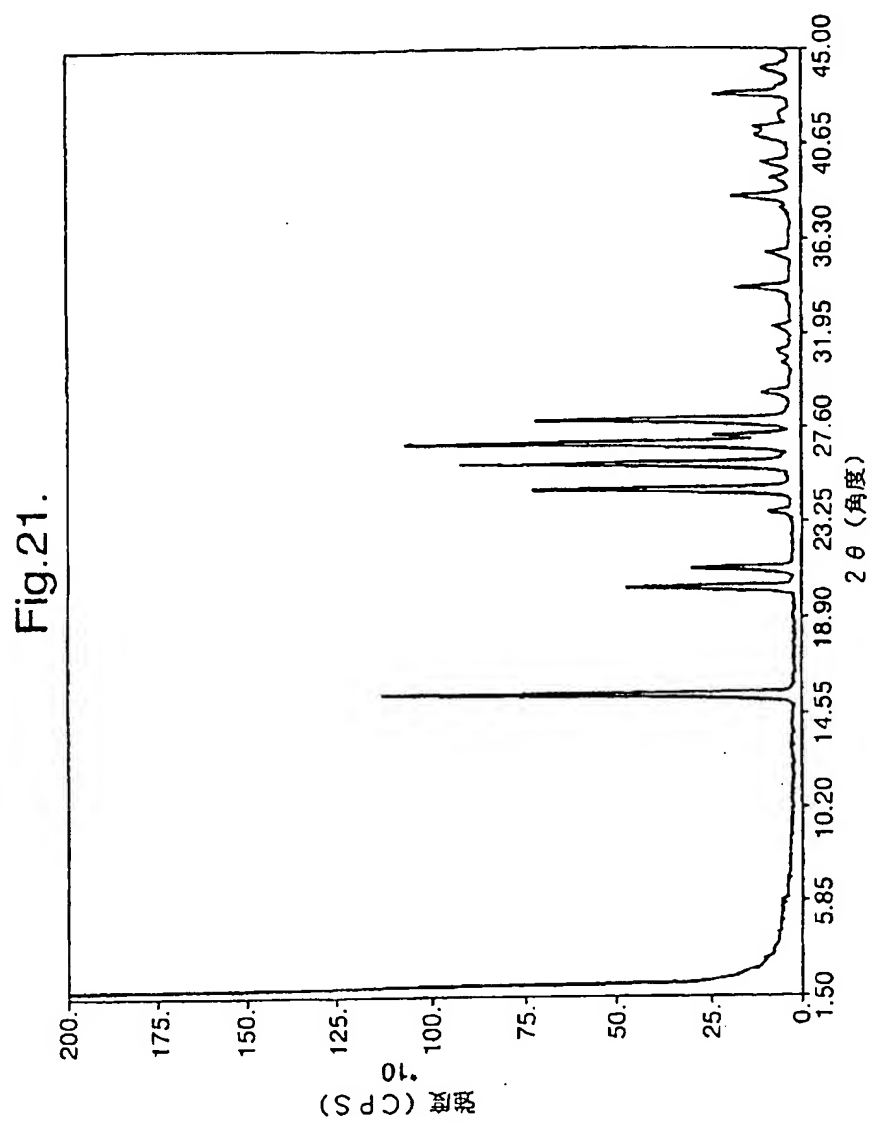
【図19】



【図20】



【図 21】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/GB 99/01337

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 B01J2/04 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 B01J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 31691 A (UNIV KANSAS ;SUBRAMANIAM BALA (US); SAID SAID (US); RAJEWSKI ROGER) 4 September 1997 (1997-09-04) page 5, line 29 - page 7, line 6 page 13, line 1 - line 30 page 17, line 24 - line 26 page 29, line 20 - page 30, line 32; figure 2	1,6-9, 13,14, 17,20-28
A	WO 96 00610 A (HANNA MAZEN ;UNIV BRADFORD (GB); YORK PETER (GB)) 11 January 1996 (1996-01-11) cited in the application claims 1-30; figures 1-3	1-28

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 1999

Date of mailing of the international search report

20/08/1999

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.O. Box 5618 Patankian 2
 M.L. - 2280 Weymouth
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cubas Alcaraz, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

page 1 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/GB 99/01337

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 98 36825 A (HANNA MAZEN ; YORK PETER (GB); BRADFORD PARTICLE DESIGN LTD (GB)) 27 August 1998 (1998-08-27) claims 1-29; figure 1	1-28

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Info. J. Appl. No.

PCT/GB 99/01337

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NO 9731691 A	04-09-1997	US 5874029 A	23-02-1999
		US 5833891 A	10-11-1998
		AU 2193697 A	16-09-1997
		CA 2247900 A	04-09-1997
		EP 0885038 A	23-12-1998
WO 9600610 A	11-01-1996	AT 174531 T	15-01-1999
		AU 688526 B	12-03-1998
		AU 2800395 A	25-01-1996
		CA 2192811 A	11-01-1996
		DE 69506707 D	28-01-1999
		DE 69506707 T	01-07-1999
		EP 0767702 A	16-04-1997
		ES 2128743 T	16-05-1999
		JP 10502016 T	24-02-1998
		ZA 9505437 A	16-02-1996
NO 9836825 A	27-08-1998	AU 6299898 A	09-09-1998
		GB 2322326 A	26-08-1998
		ZA 9801432 A	27-08-1998

Form PCT/ISA/219 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ヨーク, ピーター

イギリス国, ウェスト ヨークシャー エ
ルエス29 9ピーアール, イルクレイ, バ
リッシュ ギル ドライブ 47

Fターム(参考) 4C076 AA29 CC05 GG12

4G004 EA03 EA06 EA08

4G075 AA27 AA62 AA63 BB05 BD14

BD15 CA02 CA03 CA51 CA62

CA65 CA66 DA02 DA18 EA01

EB12 EC03 FC02

【要約の続き】

物質の主溶媒溶液を、前記流体混合容器に導入して、前記流体混合容器において、前記目的物質及び前記主溶媒の前記ビヒクル溶液を作る第1流体入口手段；並びにそのようにして作られた溶液を、好ましくは第2超臨界流体と共に、前記粒子形成容器に導入する第2流体入口手段、を具備している。本発明は、この方法を使用して得られる粒状生成物も提供する。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.